

Organokatalysierte, kettenverlängernde Kaskadenreaktionen an ungeschützten Kohlenhydraten

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

im Fach Chemie

eingereicht an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Diplom-Chemiker Benjamin Voigt

Präsidentin/Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. Jan-Hendrik Olbertz

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

Prof. Dr. Elmar Kulke

Gutachter/innen:

1. Prof. Dr. Rainer Mahrwald

2. Prof. Dr. Daniel B. Werz

Tag der mündlichen Prüfung: 08.03.2016

“Und sprich weniger – so hörst du mehr. Von Insel zu Insel ziehen sich über den Archipel die feinen Strähnen der menschlichen Leben. Sie winden sich, berühren einander eines Nachts in solch einem ratternden halbdunklen Waggon und laufen danach für ewig auseinander – du aber lege dein Ohr an ihr stilles Schwirren und horche auf das gleichmäßige Pochen unter dem Waggon. Denn es ist die Spindel des Lebens, was du pochen und schnurren hörst.”

Alexander Solschenizyn

Inhalt

1. Einleitung	5
1.1 Kettenverlängerte Kohlenhydrate in physiologischen Systemen	5
1.2 Kohlenstoffkettenverlängerung ungeschützter Kohlenhydrate	8
1.2.1 Kettenverlängerung mit C1-Nucleophilen	14
1.2.2 Olefinierungsreaktionen an ungeschützten Kohlenhydraten	15
1.3 Kaskadenreaktionen für die Synthese kettenverlängerter Kohlenhydrate	20
1.3.1 Synthese amphiphiler C-Glycoside durch das <i>Horner-Wadsworth-Emmons</i> -Protokoll	21
1.3.2 Die <i>Lubineau</i> -Reaktion als Werkzeug für die Synthese von C-Glycosiden	22
1.4 Mehr-Komponenten-Kaskadenreaktionen an ungeschützten Kohlenhydraten	26
1.4.1 <i>Petasis</i> -Reaktion	26
1.4.2 Ugi-5-Zentren-3-Komponenten-Reaktion	27
1.5 Zusammenfassung der bestehenden Strategien für eine Kettenverlängerung ungeschützter Kohlenhydrate	30
2 Aufgabenstellung	33
3 Ergebnisse und Diskussion	34
3.1 <i>Knoevenagel</i> -Addition an ungeschützten Kohlenhydraten	34
3.1.1 Aldolprozesse als Vorbildreaktionen	34
3.1.2 <i>Knoevenagel</i> -Addition an ungeschützten Kohlenhydraten	36
3.1.3 Beeinflussung der Mutarotation	38
3.1.4 <i>Knoevenagel</i> -Addition von β -Ketoestern an verschiedene ungeschützte Kohlenhydrate	44
3.1.5 Reaktion ungeschützter Kohlenhydrate mit verschiedenen β -Ketoestern	50
3.1.6 Modell zur Erklärung der Chemo- und Stereoselektivität	52
3.1.7 Zusammenfassung	59
3.2 Synthese von C-Glycosiden aus ungeschützten Kohlenhydraten	60
3.2.1 Anwendung verschiedener β -Ketoester für die C-Glycosidierung	63
3.2.2 Direkte C-Glycosidierung verschiedener ungeschützter Kohlenhydrate	66
3.2.3 Untersuchungen zum Kaskadenmechanismus	68
3.2.4 Zusammenfassung	75
3.3 Synthese von glycosilierten Pseudopeptiden aus ungeschützten Kohlenhydraten	77
3.3.1 Aufbau funktionalisierter Pseudoglycopeptide mit L-Aminosäuren	79
3.3.2 Ausweitung auf verschiedene Isocyanid-Substrate	83
3.3.3 Ausweitung auf D-Aminosäuren als Substrate	86

3.3.4 Synthese von Pseudoglycopeptiden aus verschiedenen Kohlenhydraten	88
3.3.5 Untersuchungen zur Diastereoselektivität der Kaskadenreaktion	90
3.3.6 Anwendung auf Disaccharide und Dipeptide	95
3.3.7 Zusammenfassung	97
4 Zusammenfassung.....	99
5. Experimenteller Teil	103
5.1 Allgemeine Arbeitstechniken	103
5.1.1 Lösungsmittel und Chemikalien	103
5.1.2 Analytische Methoden.....	103
5.1.2.1 Kernmagnetische Resonanzspektroskopie.....	103
5.1.2.2 Hochauflösende Massenspektroskopie	104
5.1.3 Einwaagen	104
5.1.4 Chromatographische Methoden	104
5.1.5.1 Präparative Säulenchromatographie.....	104
5.1.5.2 Dünnschichtchromatographie.....	104
5.2 Knoevenagel-Addition an ungeschützten Kohlenhydraten.....	105
5.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften	105
5.2.2 Charakterisierung der Produkte	108
5.2.3 Konfigurationsbestimmungen	135
5.3 Synthese von C-Glycosiden aus ungeschützten Kohlenhydraten.....	142
5.3.2 Charakterisierung der Produkte	144
5.3.3 Konfigurationsbestimmung.....	155
5.4 Synthese von glycosilierten Pseudopeptiden aus ungeschützten Kohlenhydraten ...	157
5.4.2 Charakterisierung der Produkte	160
5.4.3 Konfigurationsbestimmungen	218
6 Literatur	221
7. Anhang.....	227
7.1 Abkürzungsverzeichnis	227
7.2 Publikationsliste.....	229
7.3 Selbstständigkeitserklärung	231
7.4 Erklärung über Kenntnis der Prüfungsordnung.....	231

1. Einleitung

1.1 Kettenverlängerte Kohlenhydrate in physiologischen Systemen

Kohlenhydrate und ihre Derivate stellen vor den Proteinen und Nukleinsäuren die Naturstoffklasse mit dem höchsten Massenanteil in biologischer Materie dar. Saccharide als Einzelbausteine (Monosaccharide), wie auch Disaccharide oder Polysaccharide sind von großer Bedeutung für eine Vielzahl von physiologischen Vorgängen und Reaktionen¹⁻⁶. Zudem bilden Kohlenhydratmotive die häufigste Modifizierungsvariante von Peptiden. Die daraus hervorgehenden Glycopeptide stellen ein ubiquitäres Motiv in biologischen Systemen dar⁷⁻⁹. So kommt ihnen, häufig in Form von Mucinen¹⁰⁻¹², eine wichtige Rolle als strukturgebende Elemente in Zellwänden und Seren zu. Ferner übernimmt die Glycosylierung von Peptiden essentielle Aufgaben in der Proteinfaltung^{13, 14}, dem biologischen Proteinabbau und der Zell-Erkennung¹⁵, bietet allerdings auch ein hohes Potential für antibiotische Anwendungen¹⁶.

Etymologisch sind Kohlenhydrate durch die bereits im 19. Jahrhundert empirisch ermittelte Elementarzusammensetzung $C_m(H_2O)_n$ definiert. Diese Definition umfasst zwar einen Großteil der natürlich vorkommenden Mono- bis Polysaccharide, gilt allerdings nicht für viele biologisch hoch relevante Kohlenhydratanaloga und Derivate^{17, 18}. Eine strukturell und funktional sehr vielfältige Stoffklasse, welche in dieser Definition nicht erfasst werden, bilden die Sialinsäuren¹⁹⁻²². Diese sind eine Gruppe von Derivaten der Neuraminsäure. Neu5Ac **1** als am häufigsten vorkommender Vertreter, sowie Neu5Gc **2** sind als Beispiele für Sialinsäuren in **Abb. 1** dargestellt.

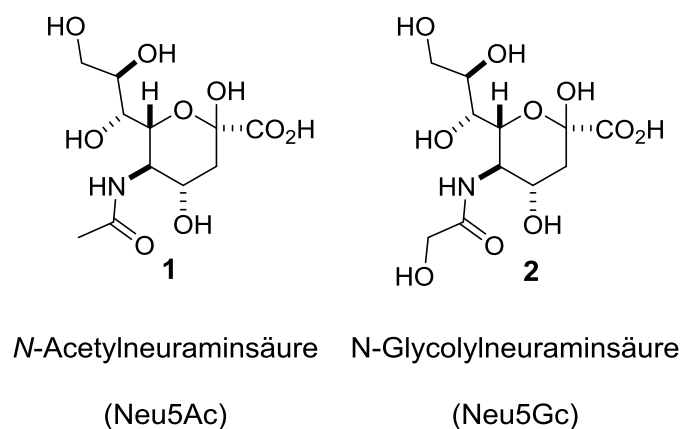


Abb. 1: Darstellung von Vertretern natürlich vorkommender Sialinsäuren.

In biologischer Materie liegen Sialinsäuren allerdings nicht in ihrer Reinform vor, sondern sind kovalent an andere Biomoleküle, wie Proteine gebunden. In dieser Form erfüllen sie nicht nur eine Funktion als Löslichkeitsvermittler für im Blut befindliche Zellen²², sondern dienen exponiert auf den Membranen auch der Zell-Zell Kommunikation^{23, 24}. Einigen Gram-negativen Bakterien dienen Sialinsäuren außerdem zur Maskierung der Antigene²⁵, wodurch eine Umgehung der Erkennung durch das Immunsystem des infizierten Organismus möglich wird.

Im Zusammenhang mit Sialinsäuren wird häufig auch der Terminus „kettenverlängerte Kohlenhydrate“^{17, 26, 27} (im Folgenden auch KVK) verwendet. Dieser hat seinen Ursprung in der formalen Verlängerung des Kohlenstoffgrundgerüsts im Vergleich zu Hexosen. Zwar wird der Ausdruck kettenverlängerte Kohlenhydrate auch auf eine Reihe von Sialinsäurederivaten²⁸⁻³⁰ und Uronsäuren angewendet, ist in der Literatur bis heute allerdings nicht eindeutig definiert. Der Grundlage der Namensgebung folgend müssen neben den Sialinsäuren auch weitere biologisch relevante Stoffklassen unter dem Begriff kettenverlängerte Kohlenhydrate zusammengefasst werden.

Eine strukturell vielfältige und in physiologischen Systemen breit vertretene Stoffklasse bilden die C-Glycoside^{31, 32}. Durch das Fehlen des Sauerstoffatoms zwischen den Kohlenstoffketten der Glycon- und Aglyconspezies ist auch bei diesen eine formale Verlängerung des Kohlenstoffgrundgerüsts gewährleistet. Somit zählen auch die C-Glycoside unter den Begriff der KVK.

Beispiele für natürlich vorkommende C-glycosidische Verbindungen sind das Showdomycin^{33, 34} **3**, Pseudouridin^{35, 36} **4**, Vineomycinone B₂^{37, 38} **5** (**Abb. 2**) oder Brevetoxin A^{39, 40}. Wissenschaftliches Interesse gilt diesen Verbindungen und ihren Derivaten vor allem aufgrund ihrer antibiotischen Wirkung und ihres Potentials als Wirkstoffe gegen verschiedene Tumorarten.

Das unterschiedliche Verhalten der C-Glycoside im Vergleich zu den O-glycosidischen Analoga hat seinen Ursprung in der Stabilität der C-glycosidischen Bindung gegenüber der Degradierung durch Enzyme.⁴¹ Dadurch ist eine gezielte, konformationsabhängige Untersuchung der Eigenschaften von Kohlenhydratderivaten, wie z.B. Nucleosiden⁴² möglich. Gleichzeitig können C-glycosidische Abkömmlinge von Oligosacchariden zur Blockierung oder Steuerung von glycosyl-verarbeitenden Enzymen eingesetzt werden^{43, 44}.

Einen Sonderfall der C-Glycoside stellen die C-verzweigten Glycopeptide dar. Diese sind eine physiologisch selten vorkommende Naturstoffklasse. So ist bis heute nur das Vorkommen von anomer gebundener Mannose an die 2-Position des Indolrings von Tryptophan **6** als Beispiel protokolliert (**Abb. 2**)^{45, 46}. Im Vergleich zu diesem Sonderfall liegt

im Großteil der natürlich vorkommenden Glycopeptide eine Verknüpfung der Kohlenhydratbausteine über den *N*-Terminus⁴⁷ der Peptide, oder über die Hydroxylfunktion⁴⁸ von Threonin oder Serin (*N*-Glycosid, bzw. *O*-Glycosid⁴⁸) vor. Ähnlich den übrigen C-Glycosiden zeigen C-verzweigte Glycopeptide allerdings eine höhere Resistenz gegenüber physiologischen Stoffwechselprozessen und chemischen Degradierungen^{49, 50}.

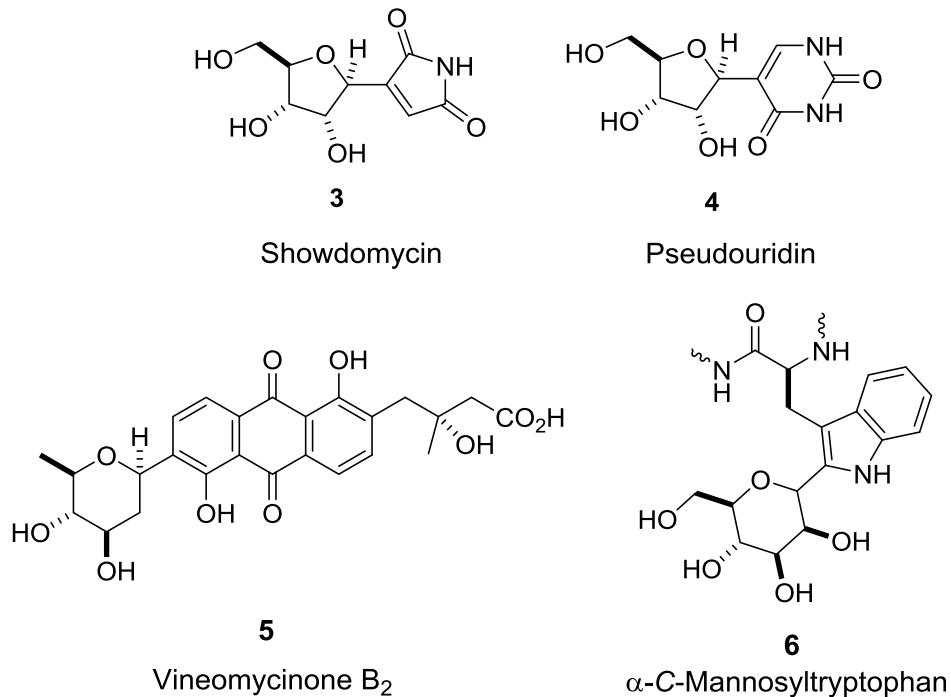


Abb. 2: Strukturdarstellung natürlich vorkommender C-Glycoside.

Während in Verbindung mit dem Begriff kettenverlängerte Kohlenhydrate meist nur Sialinsäuren behandelt werden, soll die Definition dieser Verbindungsklasse in dieser Arbeit ausgeweitet werden. Denn aufgrund ihrer Struktur müssen auch C-Glycoside und artifizielle Kettenverlängerungsprodukte in das Feld der KVK gezählt werden. Somit werden im Folgenden alle Derivate von Kohlenhydraten als KVK verstanden, welche durch chemische Transformationen aus Sacchariden hervorgehen und dabei eine Verlängerung des Kohlenstoffgrundgerüsts aufweisen.

1.2 Kohlenstoffkettenverlängerung ungeschützter Kohlenhydrate

Kettenverlängerte Kohlenhydrate sind eine Verbindungsklasse mit mannigfaltigen Funktionen in physiologischen Systemen. Aufgrund der hohen biologischen Bedeutung von des großen biomimetischen Potentials von artifiziellen KVK rufen Synthesemethoden für die Darstellung dieser Verbindungsklasse hohes akademisches Interesse hervor²⁷.

In biologischen Systemen erfolgt die Synthese von KVK in komplexen, enzymkatalysierten Reaktionssequenzen^{22, 51-53}. Die biologisch bedeutendste und am besten untersuchte Reaktion stellt hierbei die Aldolreaktion dar⁵². Zur Kettenverlängerung der Substrataldosen oder –Ketosen dienen bei dieser Reaktion enolisierbare Carbonylverbindungen (Aldehyde oder Ketone), meist ebenfalls kurze Kohlenhydratsegmente wie Pyruvat **7**^{53, 54}.

Die physiologischen Verlängerungsreaktionen für Kohlenhydrate sind bezüglich der Substratspezifität, der Chemo- sowie Diastereoselektivität von artifiziellen Reaktionswegen unerreicht. Jedoch dienen die physiologischen Reaktionen mit ihren mannigfaltigen Vorteilen als Inspiration für die Entwicklung artifizieller Zugangswege zu KVK. Ein zentraler Punkt der Forschung ist beispielsweise die Nutzung der für die C-C-Bindungsknüpfung verantwortlichen Aldolasen. Eine Übersicht über enzymatische Modifikationen von Kohlenhydraten, welche artifiziell genutzt werden können, ist in **Abb. 3** gegeben.

So ermöglicht die bioanalogue Verlängerung der Kohlenhydratkette die enantio- und diastereomerenreine Synthese von KVK unter milden Bedingungen ausgehend von natürlich vorhandenen, ungeschützten Kohlenhydraten.

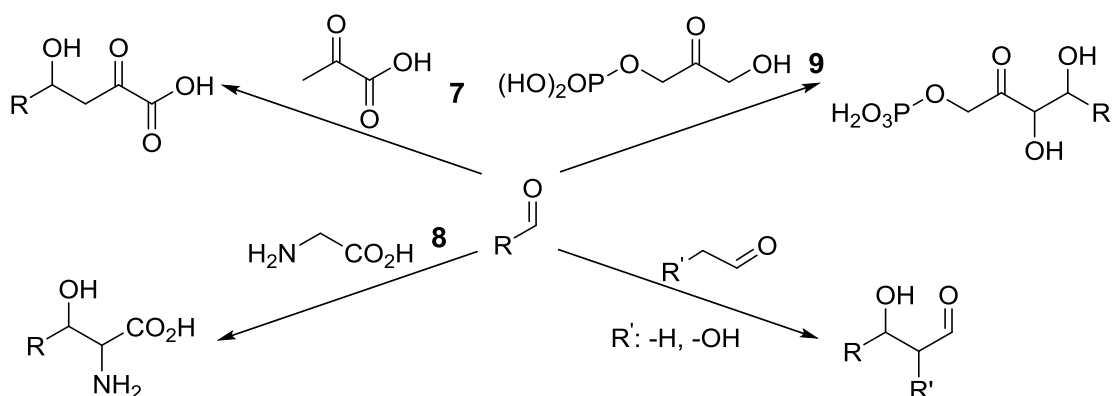


Abb. 3: Illustration von bedeutenden enzymatisch realisierten C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen mit Aldehyden

Daneben überzeugt diese Methodik aber auch durch die Möglichkeit zum Einsatz von natürlich vorkommenden Enolsubstraten wie Glycin **8**⁵⁵, Hydroxyketonen (Dihydroxyacetonphosphat **9**^{56, 57} und Dihydroxyaceton⁵⁸), Pyruvat **7**^{59, 60}, Acetaldehyd⁶¹ oder Glyceraldehyd⁶².

Der Vorteil der hohen Substratspezifität ist gleichzeitig aber auch die größte Schwachstelle der enzymkatalysierten Synthesemethoden. Die Substratbreite ist durch die hohe Spezifität der Proteinstrukturen sehr eingeschränkt, wodurch nur eine limitierte Zahl kettenverlängerter Produkte zugänglich ist. Vor allem die Zahl von einsetzbaren Enolkomponenten ist durch die Architektur der aktiven Zentren der Enzyme, sowie der Verfügbarkeit und Stabilität der Substrate stark begrenzt. Ebenfalls sind Enzyme durch ihre komplexe Quartärstruktur nur in einem engen Temperatur-, pH- und Konzentrationsfenster einsetzbar⁶³.

Um die Einschränkungen der biosynthetischen Reaktionswege zu kettenverlängerten Kohlenhydraten zu überwinden, ist die Entwicklung von artifiziellen Synthesestrategien seit Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschung⁶⁴. Bei diesen kann vor Allem zwischen Protokollen unterschieden werden, welche wie biosynthetische Prozesse die Verlängerung ungeschützter Kohlenhydrate ermöglichen und solche, für welche die Verwendung von geschützten Kohlenhydraten nötig ist.

Ein repräsentatives Beispiel für den Vergleich zwischen Methoden für die Synthese von KVK ausgehend von ungeschützten- oder geschützten Kohlenhydraten durch biokatalytische Verfahren und Methoden der organischen Chemie ist die Darstellung der Sialinsäure Neu5Ac **1**.

Die Totalsynthese (**Abb. 4**, oben) des Methylesters von Neu5Ac **14** durch die Verwendung von Schutzungsstrategien ausgehend von Glucoronolacton **10** wurde durch Yao *et al.*⁶⁵ beschrieben. Für den eigentlichen Kettenverlängerungsschritt muss der geschützte Aldehyd **11** in einer vorgelagerten Synthesesequenz bestehend aus acht Stufen dargestellt werden. Zusätzlich muss das durch Propargylierung erhaltene Diastereomerengemisch des Kettenverlängerungsprodukts **13** in weiteren Schritten derivatisiert und entschützt werden, um den Ester der Sialinsäure zu erhalten. Die insgesamt 14-stufige Synthesesequenz ermöglicht die Darstellung von **14** in einer Gesamtausbeute von 3% ausgehend von Glucoronolacton.

Für Neu5Ac sind gleichfalls artifizielle Syntheserouten ausgehend von ungeschützten Kohlenhydraten, bereits seit den 1950er Jahren, bekannt^{66, 67}. In der Zeistufenreaktion wird *N*-Acetylmannosamin **6** im wässrigen, basischen Reaktionsmedium mit Oxalessigsäure **7** umgesetzt und anschließend mit Essigsäure auf einen leicht sauren pH-Wert gebracht. So kann das kettenverlängerte Kohlenhydrat mit der gewünschten Konfiguration ausgehend von

einem ungeschützten Substrat in einer Ausbeute von etwa 2-3% erhalten werden (**Abb. 4**). Die beobachtete Reaktionskaskade, bestehend aus einer Aldolkondensation und anschließender Decarboxylierung, ähnelt mechanistisch dem biochemisch beobachteten Syntheseweg für die Darstellung von Sialinsäuren, liefert allerdings keine vergleichbar hohen Diastereoselektivitäten wie enzymatisch katalysierte Reaktionen. Wie in verschiedenen Berichten protokolliert wurde, wird die *N*-Acetylneuraminsäure **1** unter den beschriebenen Bedingungen zudem sowohl ausgehend von *N*-Acetylmannoseamin **6** und *N*-Acetylglucosamin nach Kristallisation in entsprechender Ausbeute erhalten⁶⁸, was auf eine Epimerisierung der Edukte schließen lässt und so auf eine unkontrollierbare Diastereoselektivität der Reaktion hindeutet.

Unter physiologischen Bedingungen werden Sialinsäuren in komplexen enzymkatalysierten Reaktionen aus *N*-Acetylaminoderivaten von Kohlenhydraten und Pyruvat oder Laktat synthetisiert. Dieser Zugang zu *N*-Acetylneuraminsäure **1** kann gezielt durch den Einsatz genmanipulierter Bakterien mit exzellenter Diastereoselektivität von *Cornforth et al.* realisiert werden⁶⁹. In dieser Sequenz ermöglicht der Einsatz von kompletten Zellen als Reaktoren die gezielte Synthese des Produktes im Grammaßstab mit gewünschter Konfiguration durch eine Verkettung enzymatisch katalysierter Reaktionsschritte (**Abb. 4** rechts).

Anhand des diskutierten Beispiels kann die Überlegenheit biochemischer Prozesse gegenüber artifiziellen Syntheserouten bezogen auf natürliche Substrate in bioanalogen Reaktionen abgelesen werden. Allerdings stoßen diese oft an ihre Grenzen, wenn der Einsatz unnatürlicher Substrate für die Synthese von KVK erforderlich ist. Zudem wird das Potential von Transformationen deutlich, welche den Einsatz von ungeschützten Kohlenhydraten ermöglichen. Gegenüber der präsentierten Methodik unter Verwendung von Schutzgruppenstrategien ist zwar nur eine vergleichbar geringe Ausbeute erreichbar, allerdings in nur zwei, statt 14 Reaktionsschritten.

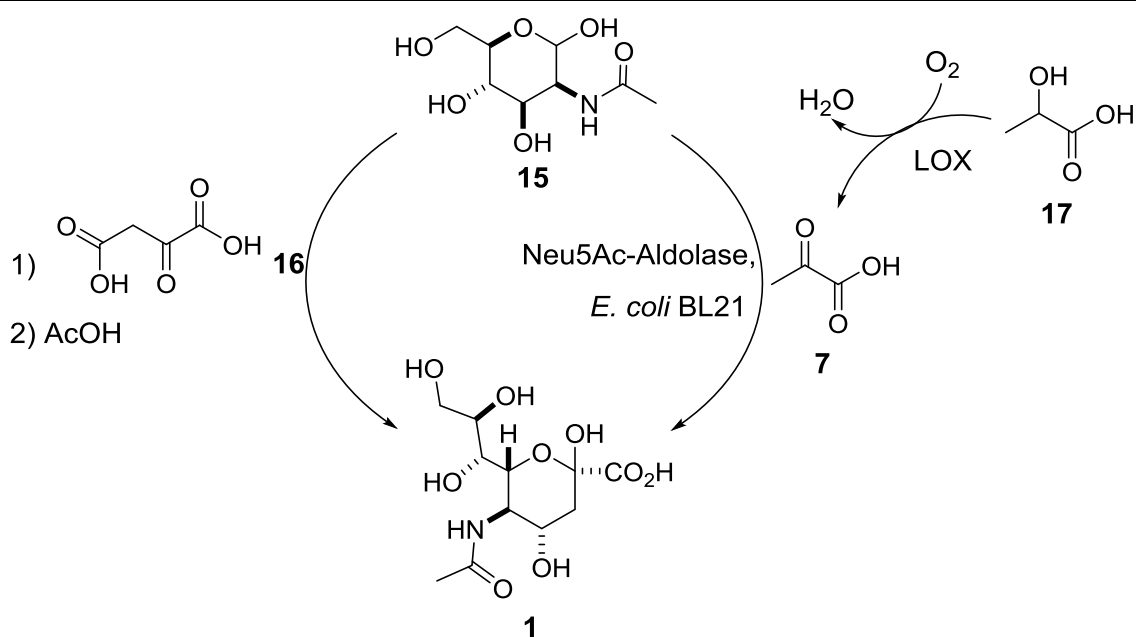
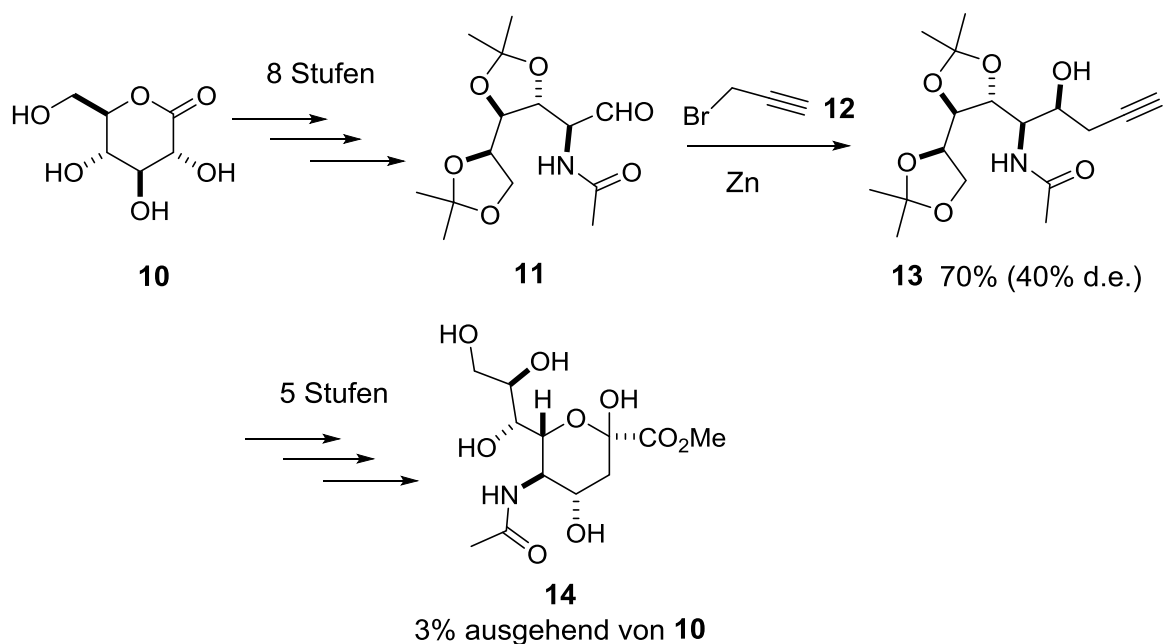


Abb. 4: Vergleich der Synthese von **14**, bzw. **1** durch eine Synthesesequenz unter Verwendung von Schutzstrategien (oben), einer basenkatalysierte Aldolreaktion mit anschließender Decarboxylierung (links) und einer biokatalytischen Alternative (rechts).

In Anlehnung an die biochemischen Vorbildprozesse sind daher vor Allem synthetische Methoden für die Verlängerung der Kohlenstoffkette von ungeschützten Kohlenhydraten von Interesse. Einige Strategien für diese Aufgabe sind bereits bekannt^{27, 70, 71}. Allerdings bieten nur wenige die Möglichkeit einer diastereo- und regioisomer definierten Erweiterung von

Sacchariden. Wesentlich höher als die Zahl der bekannten Modifizierungen ausgehend von ungeschützten Kohlenhydraten ist die Anzahl der Methoden für die Derivatisierung und Verlängerung geschützter Kohlenhydrate und im Vorfeld stark modifizierter Kohlenhydratderivate^{27, 72}. Im Vergleich zu Reaktionen unter Einsatz ungeschützter Kohlenhydrate erfordern diese Syntheserouten allerdings zusätzliche Reaktionsschritte. Durch diese zusätzlichen Schützungs- und Entschützungsstrategien sinkt nicht nur die Atomökonomie und Ausbeute der Synthesesequenz, sondern mit ihnen gehen oft auch höhere Umweltbelastungen, sowie Zeit- und Kostenaufwendungen einher.

Verwunderlich ist dieser Trend zudem aus Sicht verfügbarer Ausgangsverbindungen. Denn trotz des ubiquitären, diversifizierten und enantiomerenreinen Vorkommens von Kohlenhydraten in der Biomasse⁷³, genießen sie als Substrate in organischen Transformationen nur wenig Beachtung. Dieser Widerspruch kann vor Allem durch die hohe Funktionalitätsdichte, durch die Vielzahl an Stereozentren aber auch durch die Zyklisierungstendenz der polyhydroxylierten Aldehyde erklärt werden⁷⁴⁻⁷⁶.

Die hohe Anzahl vorhandener Hydroxylfunktionen in natürlichen Sacchariden erschwert vor Allem die Verwendung der meisten bekannten Organometallverbindungen als Substrate, als auch die Anwendung vieler Metall-katalysierte C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen²⁷. Probleme entstehen hierbei durch eine mögliche Alkoholyse und Inhibierung durch Komplexierung der Metallreagenzien⁷⁷.

Ebenso kann die hohe Dichte von chiralen Zentren in den Sacchariden zu einer Erschwerung von stereoselektiven Bindungsknüpfungen führen, welche allerdings für eine definierte Synthese und Anwendung von kettenverlängerten Kohlenhydraten grundlegend ist. Gründe hierfür sind unter Anderem in möglichen sterischen Abstoßungen zwischen den vorhandenen Funktionalitäten und den einzuführenden Substituenten der Substrate und in der Ausbildung komplexer Wasserstoffbrückenbindungsnetzwerke durch die Hydroxylgruppen zu finden⁷⁷. Zusätzlich muss bei der Synthese auf den Erhalt der stereochemischen Information der Kohlenhydrate geachtet und daher mögliche Epimerisierungs- oder Dehydratisierungsreaktionen vermieden werden^{68, 77}.

Ein weiteres fundamentales Problem der Anwendung ungeschützter Kohlenhydrate in C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen ist durch die spontane Acetalisierung von Kohlenhydraten in Lösung gegeben. So liegen die meisten natürlich vorkommenden Kohlenhydrate in verschiedenen Lösungsmitteln zu über 99% in ihrer Acetal-, bzw. Ketalform vor⁷⁴⁻⁷⁶ (siehe **Tabelle 1**). Dadurch sind die für Bindungsknüpfungsreaktionen prädestinierten, nativ vorhandenen Aldehyd- oder Ketofunktionen in den meisten Kohlenhydraten inaktiviert und so nucleophile Reaktionen an den Substraten erschwert.

Diese und andere Problemquellen haben über die letzten Jahrzehnte zu einer Abneigung gegen den Einsatz von ungeschützten Kohlenhydraten geführt und die Entwicklung einer größeren Zahl von Methoden für die Verwendung von modifizierten Kohlenhydraten begünstigt. In den ausgehenden Jahren des letzten Jahrhunderts wurde in diesem Zusammenhang sogar der Begriff "sugarphobia"⁷⁸ geprägt.

Aldose	Aldehydform ^a [%]
Arabinose	0.03
Lyxose	0.03
Ribose	0.05
Xylose	0.02
Mannose	0.005
Galactose	0.02
Glucose	0.002

Tabelle 1: Gleichgewichtsanteil der offenkettigen Aldehydform von Kohlenhydraten⁷⁹.

^a = in wässriger Lösung

Doch präparativ problematische Eigenschaften, wie die hohe Funktionalitätsdichte und das Vorhandensein einer großen Zahl definierter Stereozentren führen gleichzeitig zu einem hohen Potential von ungeschützten Kohlenhydraten als Edukte in Kettenverlängerungsreaktionen.

Um einerseits das große Potential der bekannten Reaktionen zur Kettenverlängerung von ungeschützten Kohlenhydraten, gleichzeitig aber auch die bestehenden Grenzen dieser Methodik aufzuzeigen, soll im folgenden Kapitel eine Übersicht über bestehende Synthesen von KVK gegeben werden. Dabei sind nicht immer natürlich vorkommende Vertreter dieser Stoffklasse Ziel der Synthese. Häufig wird die Darstellung von künstlichen Kohlenhydratderivaten anvisiert, welche den weiteren Aufbau bioanaloger Strukturen ermöglichen⁸⁰ oder Potential für die Evaluierung von Wechselwirkungen mit biologischen Systemen bergen⁸¹. Dabei lassen sich die beschriebenen Strategien nach den Verlängerungspartnern für die ungeschützten Kohlenhydrate kategorisieren. Die Natur der

nucleophilen Reaktionspartner bedingt dabei die zugänglichen Struktur motive der Produkte. Die populärsten Methoden sind hierbei

- die Verlängerung durch Addition von C1-Nucleophilen
- Olefinierungsreaktionen
- C-Glycosidierungen
- und die Kohlenstoffkettenverlängerung unter Aminofunktionalisierung.

1.2.1 Kettenverlängerung mit C1-Nucleophilen

Die Nutzung von Kohlenstoffkettenverlängerungen ungeschützter Kohlenhydrate für die Synthese von künstlichen Saccharidanaloga und ihrer weiteren Verwendung für die Synthese von Uronsäuren und höheren Kohlenhydraten ist bereits seit den 1960er Jahren Bestandteil von Forschungsarbeiten. Historisch relevante Methoden sind hierbei die *Kiliani*-⁸² und die *Fischer-Sowden*-Verlängerung^{83, 84}. Beide Methoden stellen die Verlängerung der Kohlenhydratkette von ungeschützten Kohlenhydraten durch einen C1-Baustein dar. Als Nucleophil dient in der *Kiliani*-Verlängerung Blausäure, bzw. Natriumcyanid, in der *Fischer-Sowden* Methode Nitromethan. Beide Strategien ermöglichen die Synthese von um ein Kohlenstoffatom verlängerten, C2-epimeren Kohlenhydratanaloga. In **Abb. 5** ist dies für die Synthese von D-Glycero-D-galacto-heptonsäuremethylester **19** durch die *Kiliani*-Reaktion aus Mannose **18**, sowie die Synthese von Idose **22** aus Xylose **20** durch die *Fischer-Sowden*-Verlängerung gezeigt. Durch die *Kiliani*-Synthese sind dabei abhängig von der Aufarbeitung die verlängerten Aldonsäuren, bzw. Aldonsäureester zugänglich⁸⁵, während durch die *Fischer-Sowden*-Methode homologisierte Aldosen, am Beispiel der Synthese von Idose in **Abb. 5** dargestellt, durch die Addition von Nitromethan mit folgender Hydrolyse erhalten werden können⁸⁶.

Sowohl in der *Kiliani*-, wie auch durch die *Fischer-Sowden*-Reaktion werden zwei kettenverlängerte Epimere in einem Verhältnis von 1:1 bis 3:1 erhalten. Dabei schwankt die Diastereoselektivität stark in Reaktionen verschiedener Substrate.

Die beschriebenen Methoden sind auf ein breites Spektrum von Aldosen für die Synthese von um ein Kohlenstoffatom verlängerten Kohlenhydraten anwendbar. Allerdings bieten sie keine Möglichkeit zur Kontrolle der Diastereoselektivität. Weder substratkontrolliert, noch durch den Einsatz dirigierender, chiraler Katalysatoren kann hier das Epimerenverhältnis gesteuert werden. Da die Wechselwirkungen von Kohlenhydratanaloga mit biologischen

Systemen in fundamentalem Maße von der Konfiguration abhängen, sind diese historischen Methoden für die gezielte und definierte C-Kettenverlängerung von Kohlenhydraten ungeeignet. Aus diesem Grund besteht bis heute ein großer Bedarf an synthetischen Zugängen welche eine bessere stereochemische Kontrolle der nucleophilen Addition erlauben und gleichzeitig das Einführen einer höheren Vielfalt an funktionalisierten Substraten ermöglichen. Hierbei bedingt die hohe strukturelle und stereochemische Diversität der zu synthetisierenden Saccharidderivate die Problematik generalisierbarer synthetischer Methoden.

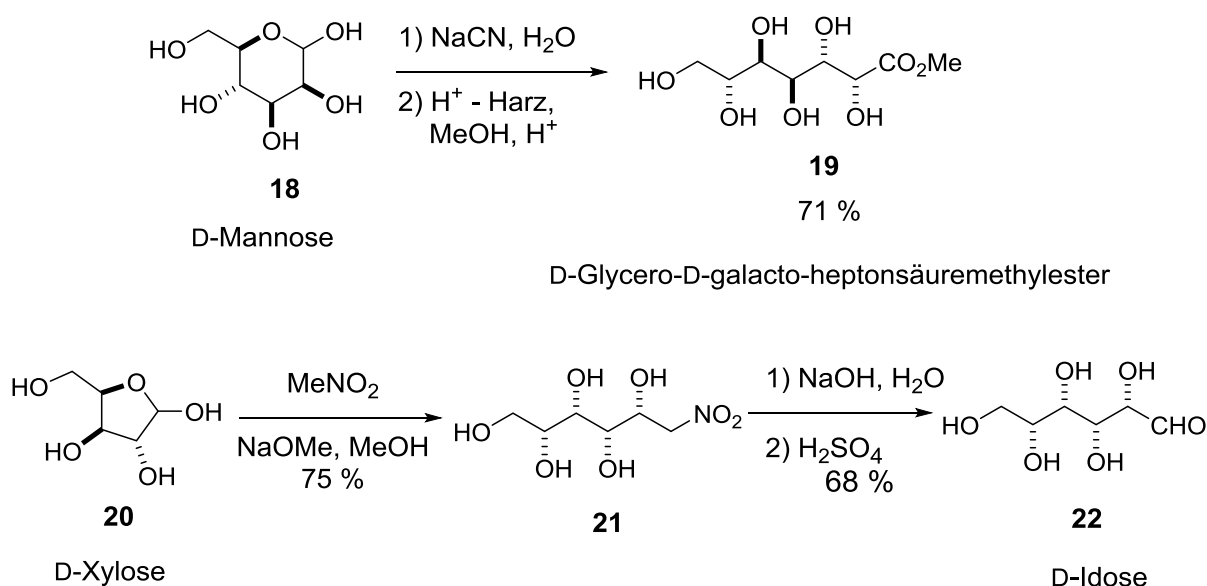


Abb. 5: Darstellung der *Kiliani-* und der *Fischer-Sowden-*Verlängerung von ungeschützten Kohlenhydraten.

1.2.2 Olefinierungsreaktionen an ungeschützten Kohlenhydraten

Ein Konzept zur gezielten Steuerung der Diastereoselektivität bietet der Einsatz von Organometallverbindungen. Die Komplexierung der Metallzentren der Verlängerungssubstrate mit den vorhandenen Sauerstofffunktionalitäten der Kohlenhydrate kann in solchen Reaktionen dirigierend auf die Reaktion zwischen Carbonylfunktion des anomeren Kohlenstoffs und Nucleophil wirken⁸⁷. Aufgrund der hohen Oxophilie und der Hydrolysierbarkeit der allermeisten Organometallverbindungen, ist für deren Einsatz die Schützung der Hydroxylgruppen notwendig. Aus dem gleichen Grund ist häufig eine Reaktionsführung unter Ausschluss von Wasser, bei tiefen Temperaturen, sowie unter

Schutzgasatmosphäre notwendig. Dadurch erfüllen viele metallvermittelte Kettenverlängerungen von Kohlenhydraten nicht das formulierte Kriterium des Einsatzes ungeschützter Kohlenhydrate.

Während die meisten metallvermittelten Methoden nicht für eine Kohlenstoffkettenverlängerung von ungeschützten Kohlenhydraten geeignet sind, bildet die Zinn- oder Indium vermittelte Allylierung von Kohlenhydraten⁸⁸ eine Ausnahme von diesem Trend. Diese sind nicht nur mit ungeschützten Kohlenhydraten durchführbar, sondern ermöglichen auch eine Reaktionsführung im wässrigen Medium. Anders als bei vielen anderen Protokollen unter Verwendung von Metallreagenzien, bei welchen zusätzliche Syntheseschritte erforderlich sind, müssen die reaktiven Organyle von Zinn oder Indium in diesen Allylierungsreaktionen nicht vor der Reaktion erzeugt werden. Bei den von den Arbeitsgruppen *Kim et al.*, *Fessner et al.* und *Madsen et al.* beschriebenen Syntheserouten können unsubstituierte⁸⁹ (**23**), sowie substituierte⁹⁰⁻⁹² (**24**, **25**) Allylhalogenide für die Kettenverlängerungsreaktionen genutzt werden. Die Reaktionen sind hierbei sowohl unter Zusatz von zwei bis drei Äquivalenten Zinn, wie auch unter Zusatz von Indium durchführbar. Dabei liefert die Verwendung von Indium bessere Ausbeuten und Diastereoselektivitäten. Beispiele für diese Indium-vermittelten Kettenverlängerungsreaktionen sind exemplarisch für Mannose **18** als Substrat in **Abb. 6** gezeigt.

Die Chelatisierung der aktiven Metallspezies durch die Hydroxylgruppen des Substratkohlenhydrates führt zur bevorzugten Bildung der 1,2-*syn* Additionsprodukte (**26**, **27**, **28**). Die Ergebnisse der Allylierungsreaktionen sind dabei stark substratabhängig (vgl. **27** und **28**). Die funktionalisierten, kettenverlängerten Kohlenhydrate können in schwankenden Ausbeuten und geringen bis exzellenten Diastereomerenüberschüssen werden. Die Indium-vermittelte Vinylierung ist damit ein wertvolles Werkzeug für die Diastereoselektive Kettenverlängerung ungeschützter Kohlenhydrate. Dabei können terminale Alkene erhalten werden, welche als Substrate für weitere Funktionalisierungen eingesetzt werden können. Allerdings sind die vorgestellten Vinylierungsreaktionen auf einzelne Substrate und tolerierbare Funktionalitäten begrenzt. Der gezielten Synthese funktionalisierter kettenverlängerter Kohlenhydrate und naturanaloger Strukturen in einem Reaktionsschritt sind somit Grenzen gesetzt.

Eine alternative Strategie für die Synthese von partiell ungesättigten, kettenverlängerten Kohlenhydraten bietet die *Wittig*-Olefinierung.

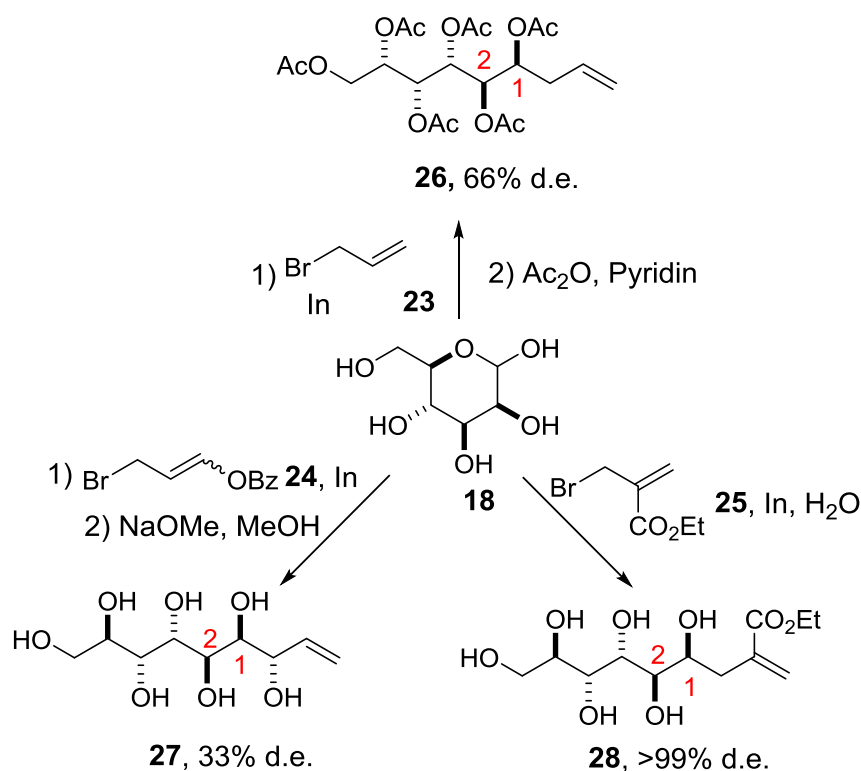


Abb. 5: Darstellung der Substratbreite und Diastereoselektivität von Indium-vermittelten Allylierungen von ungeschützter Mannose **18**.

Mit dieser Methode können ungeschützte Pentosen, sowie Hexosen verschiedener Konfigurationen mit stabilisierten^{93, 94} und semistabilisierten⁹⁵ Phosphoryliden umgesetzt werden. So ist beispielsweise die Synthese von chiralen α,β -ungesättigten Estern der Kohlenhydrate in Ausbeuten von 52 – 94% durch den Einsatz von $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2^t\text{Bu}$ **32** möglich⁹⁶. Die *E/Z*-Selektivität der Wittig-Reaktion hängt hierbei von der Konfiguration der eingesetzten Kohlenhydrate ab. Während unter Einsatz der Kohlenhydrate mit 2,3-*syn* Konfiguration, wie Xylose **20** und Arabinose **31** ausschließlich die *E*-konfigurierten Produkte erhalten werden, wird unter Einsatz der 2,3-*anti* konfigurierten Pentosen Lyxose **30** und Ribose **29** ein *E/Z*-Verhältnisses von ca. 2/1 - 3/1 beobachtet (**Abb. 6**).

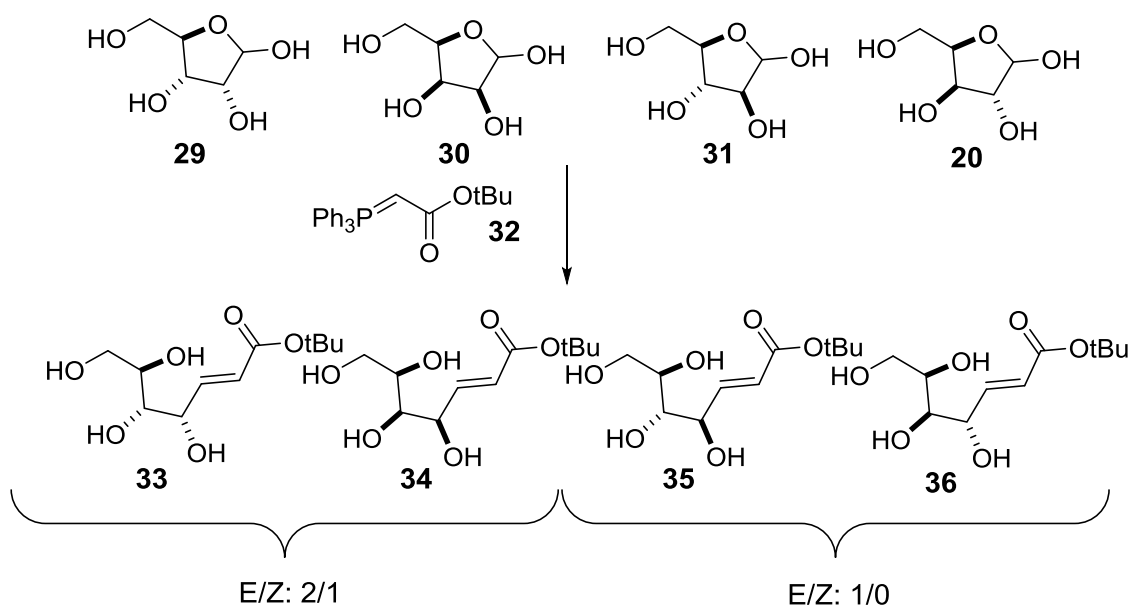


Abb. 6: Steuerung der Selektivität der *Wittig*-Olefinierung von ungeschützten Pentosen in Abhängigkeit von deren relativer Konfiguration.

Die olefinierten Substrate können in weiteren Reaktionsschritten, oder in einer Ein-Topf Sequenz mit OsO_4 dihydroxyliert werden, um C3-kettenverlängerte Aldonsäureester **37**, **38** in Diastereoselektivitäten von typischerweise 5:1 bis 8:1 zu erhalten, wie von *Madsen et al.* beschrieben (**Abb. 7**)⁹⁷.

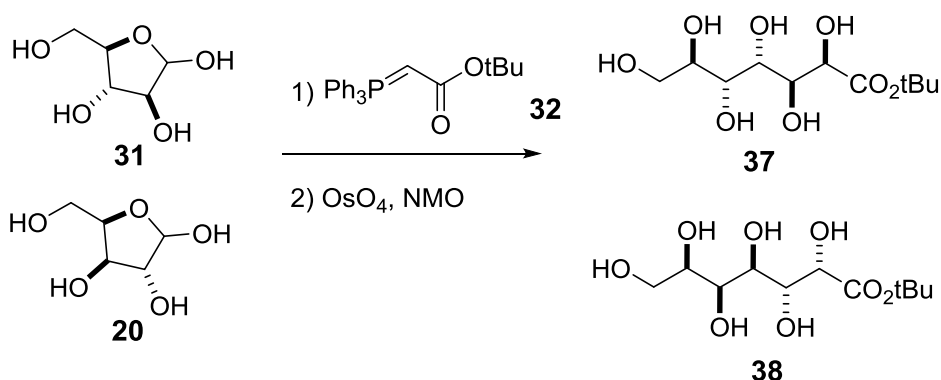


Abb. 7: Steuerung der Selektivität der *Wittig*-Olefinierung von ungeschützten Pentosen in Abhängigkeit von deren relativer Konfiguration.

Alternativ können für die Olefinierungsreaktion statt der *tert*-Butylester die sterisch weniger anspruchsvollen Methylester der Ylide verwendet werden^{98, 99}. Unter diesen Bedingungen wird allerdings abhängig von der Konfiguration des eingesetzten Kohlenhydrates eine der *Wittig*-Reaktion nachfolgende intramolekulare *Oxa-Michael* Reaktion beobachtet¹⁰⁰. Das Ergebnis dieser Folgereaktion ist in **Abb. 8** am Beispiel von Glucose **39** dargestellt. Durch

dieses Protokoll wird ein Gemisch aus olefinierten kettenverlängerten Kohlenhydraten und ihren korrespondierenden pyranoiden und furanoiden C-Glycosiden erhalten.

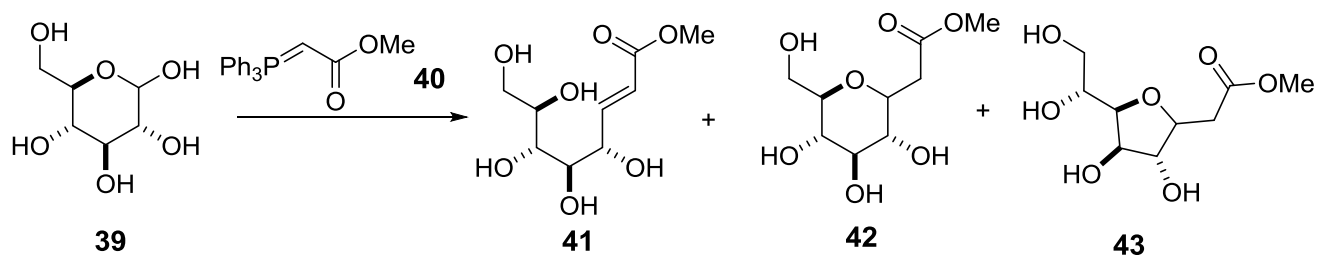


Abb. 8: Beschreibung der intramolekularen *Oxa-Michael*-Reaktion der *Wittig*-Produkte durch den Einsatz von $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ **40**.

Dieser Kaskadenverlauf ist zwar für eine weitere Dihydroxylierung der erhaltenen olefinierten Kohlenhydrate unerwünscht, bietet aber einen Zugangsweg zu funktionalisierten C-Glycosiden in einer Ein-Topf Reaktion. Allerdings wird dieser Reaktionsverlauf nur als Nebeneffekt der Olefinierung beobachtet. Somit ist eine gezielte Synthese dieser alternativen kettenverlängerungsprodukte aus einem breiten Spektrum an Kohlenhydraten auf diesem Weg nicht möglich.

Durch die Zugabe von elementarem Zink zur Reaktionsmischung wird die beschriebene *Wittig*-Reaktion mit Methylestern unter ausschließlicher Bildung der ungesättigten Zielverbindungen **45** mit hohen Ausbeuten und hoher *E*-Selektivität ermöglicht, wie von *Le Mignot et al.* vorgestellt⁹⁸. Durch diese Modifikation des Protokolls ist ferner die Umsetzung ungeschützter und partiell geschützter Kohlenhydrate mit dem in situ generierten Phosphoniumsalz von Tetrabrommethan¹⁰¹ möglich. Die erhaltenen 1,1-Dibromalkene (bsp. **47**) der korrespondierenden Kohlenhydrate können im Weiteren durch $^n\text{BuLi}$ in die entsprechenden Glyco-1-ynitole **48** überführt werden. Beide Reaktionen sind für das Beispiel Ribose in **Abb. 9** gezeigt.

Aufgrund der eingeführten Alkinfunktion bilden diese Produktderivate vielversprechende Substrate für die Synthese kettenverlängerter Kohlenhydrate durch Ringschlussmetathese, Radikalreaktionen oder Cycloisomerisierungen.

Die breite Anwendbarkeit von Olefinierungsreaktionen für die chemoselektive C-C-Bindungsknüpfung mit ungeschützten Kohlenhydraten ermöglicht die Synthese eines breiten Spektrums von Kettenverlängerungsprodukten. Von Interesse sind diese Methoden vor Allem dadurch, dass die eingeführte Doppelbindung für weitere Derivatisierungsreaktionen nutzbar ist. So können die Produkte durch Folgereaktionen in hydroxylierte, kettenverlängerte Derivate der Ausgangssaccharide überführt werden. Limitiert

werden diese Ansätze allerdings durch ihre substratabhängige Diastereoselektivität und der Notwendigkeit von Mehrstufenreaktionen für die Darstellung naturanaloger Produkte. Diese Mehrstufenansätze sind nötig, da aufgrund der artifiziellen Natur der Verlängerungssubstrate nur der Zugang zu künstlichen KVK möglich ist. Damit sind für die Synthese von naturanalogen Strukturmotiven, wie C-Glycosiden (vgl. **Abb. 8**) oder Uronsäuren (vgl. **Abb 7**) oder Desoxysacchariden¹⁰² aus den olefinierten Substraten zusätzliche material-, zeit- und kostenintensive Reaktionsschritte nötig.

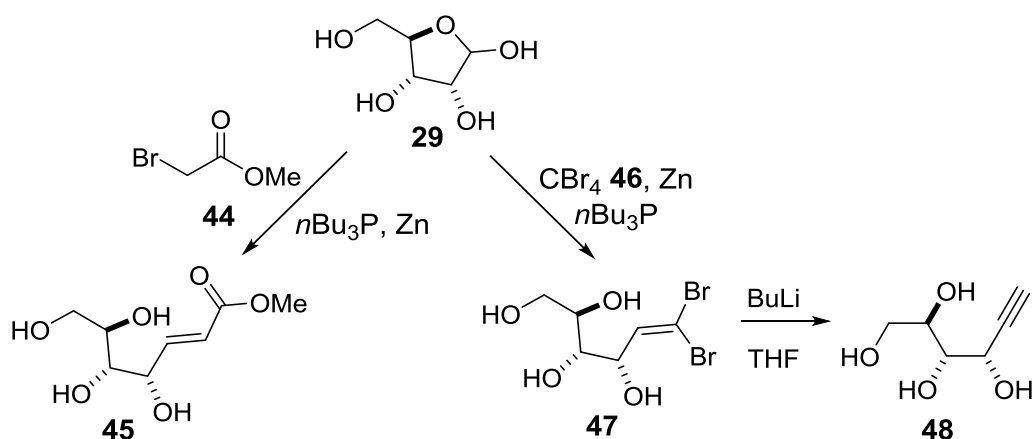


Abb. 9: Anwendungserweiterung des *Wittig*-analogen Protokolls durch Zugabe von elementarem Zink.

1.3 Kaskadenreaktionen für die Synthese kettenverlängerter Kohlenhydrate

Um die Notwendigkeit der atomökonomisch mangelhaften Mehrstufenprotokolle zu vermeiden, bietet sich die Entwicklung von Ein-Topf Verfahren an. Diese bieten den Vorteil der Vereinigung mehrerer Syntheseschritte in einer Reaktionskaskade. Diese Kaskadenreaktionen bieten einige Vorzüge gegenüber ihren analogen Mehrstufenprotokollen. Beispielsweise werden durch die Verknüpfung verschiedener Reaktionen in einem Topf die Aufreinigungsschritte der Zwischenprodukte umgangen, was nicht nur eine erhebliche Zeit- sondern auch Arbeits- und Lösungsmittelersparnis mit sich bringt¹⁰³. Zudem sind die Ein-Topf Protokolle meist atomökonomischer als ihre mehrstufigen Analoga. Der ressourcen- und arbeitszeitschonende Charakter der Kaskadenreaktionen macht sie nicht nur zu einem erstrebenswerten Werkzeug für die organische Synthese, sondern verbessert gleichzeitig die ökologische Bilanz einer Synthesesequenz. Dadurch

erfüllen sie zusätzlich den nachhaltigen Anspruch der „green chemistry“¹⁰⁴. Unter Berücksichtigung der vorgenannten Argumente kann die Entwicklung von Kaskadenprotokollen für die Synthese von kettenverlängerten Kohlenhydraten die Effizienz und das Portfolio der Synthesen aus ungeschützten Kohlenhydraten erheblich vergrößern. Ungeschützte Kohlenhydrate sind zudem aufgrund der Vielzahl von vorhandenen Funktionalitäten strukturell prädestiniert als Substrate für diese Ein-Topf Strategien. In den letzten Jahren wurden bereits einige Kaskadenreaktionen für die Kettenverlängerung ungeschützter Kohlenhydrate entwickelt.

1.3.1 Synthese amphiphiler C-Glycoside durch das *Horner-Wadsworth-Emmons*-Protokoll

Ein Beispiel für die gezielte Verknüpfung mehrerer Reaktionsschritte in einer präparativen Stufe bietet eine Variation der *Wittig*-Bedingungen. Im Gegensatz zu zuvor beschriebenen Protokollen ermöglicht diese Methode die gezielte Synthese von amphiphilen C-Glycosiden durch den Einsatz von Phosphonaten statt der analogen Phosphonium-Salze. Durch dieses *Horner-Wadsworth-Emmons*-Protokoll (HWE) (**Abb. 10**), welches auch in wässriger Lösung oder lösungsmittelfrei durchführbar ist, können ungeschützte Mono-, sowie Disaccharide mit keto-funktionalisierten Phosphonaten (**49**) variabler Kettenlänge in keto-funktionalisierte C-Glycoside überführt werden^{105, 106}. Dabei werden, abhängig von der zugesetzten Base, sowie der Konfiguration der Substrate, Gemische aus den pyranoiden (vgl. **50**) und furanoiden

(vgl. **51**) Glycosiden, jeweils in ihren α -, und β -anomeren Formen gebildet. Die höchsten Selektivitäten bezüglich der gebildeten Ringgröße und der anomeren Konfiguration werden unter Einsatz von Disacchariden beobachtet. In diesen Beispielen wird ausschließlich ein Produkt isoliert.

Somit ermöglicht dieses Kaskadenprotokoll im Gegensatz zu den *Wittig*-Reaktionen die selektive Synthese von C-Glycosiden aus ungeschützten Kohlenhydraten in nur einem Schritt. Allerdings schwanken, ähnlich zu den beschriebenen Olefinierungsreaktionen die Diastereoselektivitäten stark in Abhängigkeit von den eingesetzten Substraten und Reaktionsbedingungen. Zudem müssen die eingesetzten Phosphonate in vorgelagerten Reaktionen synthetisiert werden, was die Atomökonomie der gesamten Synthesesequenz erheblich verringert. Ferner ist diese Reaktion nur mit einer kleinen Auswahl ausschließlich aliphatischer Phosphonate beschrieben¹⁰⁵, was die Substratbreite erheblich limitiert.

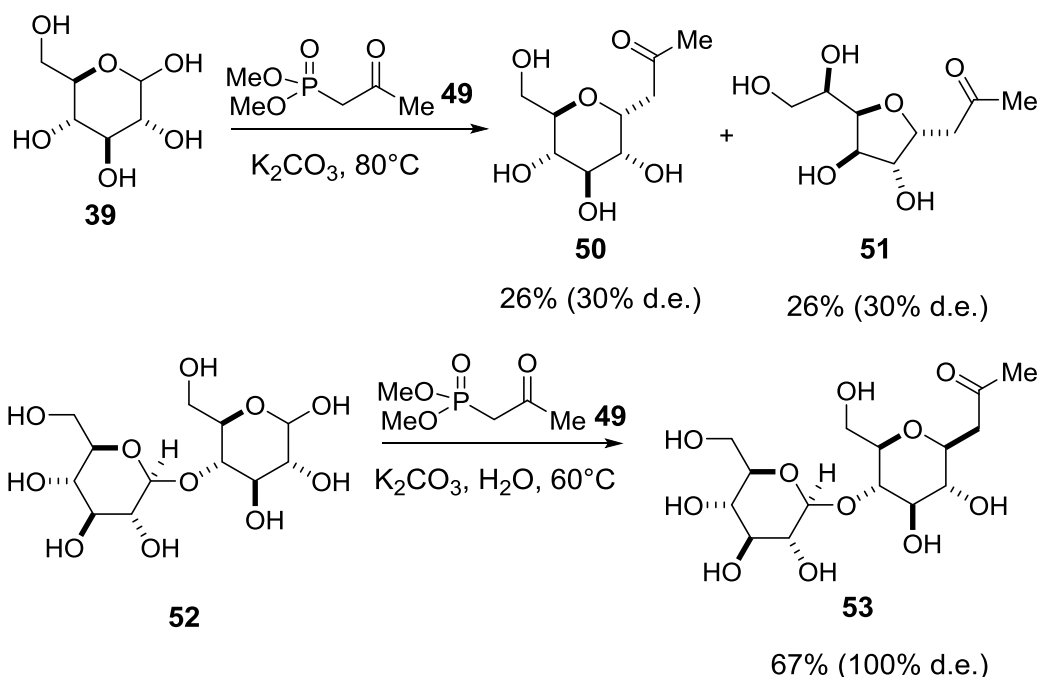


Abb. 10: Darstellung von Beispielen für die C-Glycosidierung durch ein adaptiertes *HWE*-Protokoll an den Beispielen Glucose **40** und Maltose **53**.

1.3.2 Die *Lubineau*-Reaktion als Werkzeug für die Synthese von C-Glycosiden

Einen operativ einfacheren Zugangsweg zu Keto-funktionalisierten C-Glycosiden beschrieben *Lubineau et al.*^{107, 108} Dieser Spezialfall einer *Knoevenagel*-Reaktion ermöglicht die direkte Umsetzung von ungeschützten Kohlenhydraten mit 1,3-Diketonen unter Zusatz von NaHCO_3 als Base in Wasser (**Abb. 11**). Unter den von *Lubineau* beschriebenen Bedingungen selektiv die β -pyranoiden C-glycosidischen Verlängerungsprodukte der eingesetzten Kohlenhydrate in hohen bis exzellenten Ausbeuten erhalten^{109, 110}.

Mechanistisch betrachtet handelt es sich bei der *Lubineau*-Reaktion ebenfalls um eine Kaskadenreaktion unter Einbezug des anomeren Kohlenstoffatoms der eingesetzten Saccharide. Wie die *HWE*-Reaktion beginnt die Reaktionssequenz mit einer baseninduzierten Addition des nucleophilen Substrates, in diesem Fall der CH-aziden Dicarbonylverbindung **54** an den Carbonylkohlenstoff des Kohlenhydrates. Darauf führt die Kondensation des Intermediats zur Bildung der korrespondierenden α,β -ungesättigten Dicarbonylverbindung **I**. Der Ringschluss zum C-glycosidischen Kohlenstoffgerüst **III** des Produktes erfolgt aus diesem Zwischenprodukt durch eine *Oxa-Michael*-Addition.

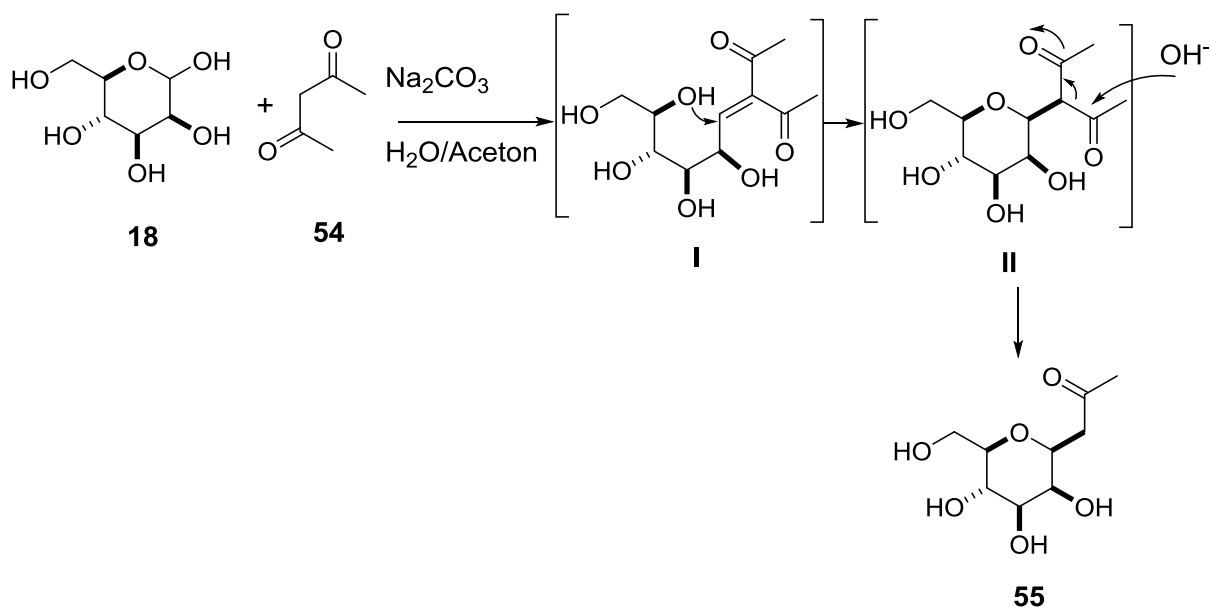


Abb. 11: Mechanistische Betrachtung der einzelnen Schritte der Synthese von C-Glycosiden nach *Lubineau* aus ungeschützten Kohlenhydraten und 1,3-Diketonen am Beispiel der Reaktion von Mannose **18** und Acetylacetone **54**.

Die abschließende Eliminierung einer Acetat-Einheit aus dem gebildeten Anion führt schließlich zur Bildung des ketofunktionalisierten Produktes **55**. Dieses wird ausschließlich in seiner pyranoiden Form mit β -Konfiguration am anomeren Zentrum erhalten. Die Diastereoselektivität der Ringschlussreaktion und damit die Anordnung der verlängerten Kohlenstoffkette in der äquatorialen Position sowie die Ausbildung des Sechsrings erfolgen aufgrund ihrer thermodynamischen Begünstigung gegenüber den drei Konkurrenz-Diastereomeren¹¹¹.

Wie unter den *HWE*-Bedingungen können beide Reaktionen im wässrigen Medium bei Temperaturen von 90°C durchgeführt und sowohl Mono-, als auch Disaccharide als Substrate verwendet werden¹¹². Zudem wird in beiden Fällen die bevorzugte Bildung der pyranoiden β -Anomere beobachtet. Als Beispiele für die Substratbreite der C-Glycosidierung sind die Reaktionen von Ribose **29**, Glucose **39** und Maltose **52** mit Acetylacetone **54** in **Abb. 12** dargestellt. Bezogen auf die Synthese der pyranoiden, β -konfigurierten Produkte liefert die *Lubineau*-Reaktion unabhängig vom eingesetzten Kohlenhydrat bessere Selektivitäten und Ausbeuten als die *HWE*-Reaktion.

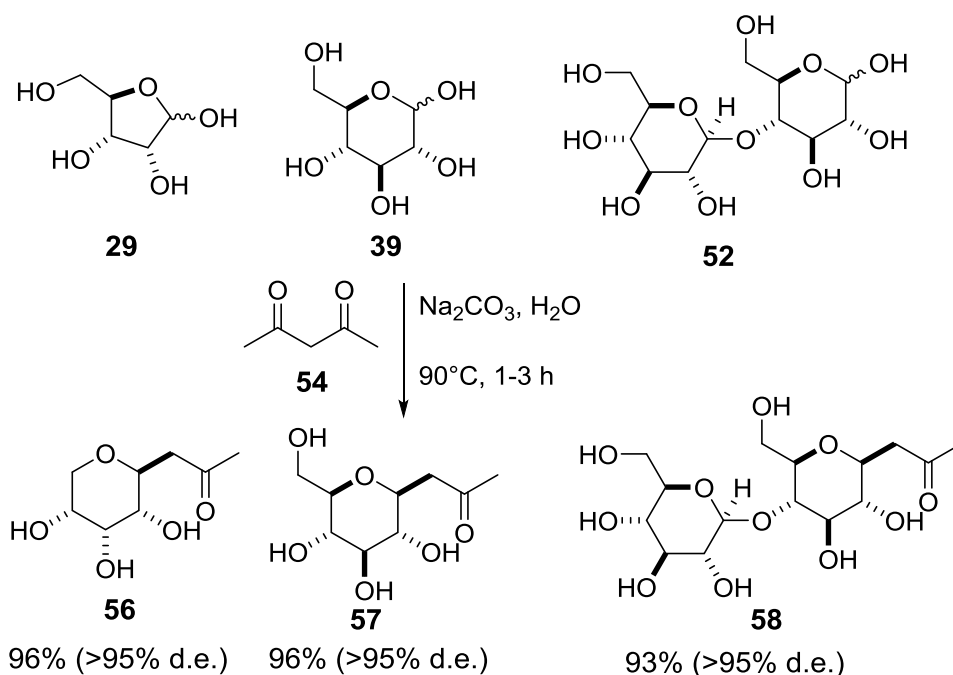


Abb. 12: Darstellung der Substratbreite und Selektivität der *Lubineau*-Reaktion.

Die von *Lubineau* beschriebenen Bedingungen ermöglichen die selektive Synthese der pyranoiden C-Glycoside aus einer Vielzahl verschiedener Kohlenhydrate. Ergänzend hierzu konnte durch *Li et al.* gezeigt werden, dass die Regioselektivität des *Oxa-Michael*-Schrittes durch eine Variation der Reaktionsbedingungen steuerbar ist. Hierbei führt die Erhöhung der Reaktionszeit der *Lubineau*-Reaktion unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen zur bevorzugten Bildung von furanoiden C-Glycosiden **59**, **60**. Diese sind in vergleichbarer Ausbeute und Selektivität weder durch das klassische *Lubineau*-Protokoll, noch durch die *HWE*-Reaktion zugänglich (**Abb 13**)¹¹².

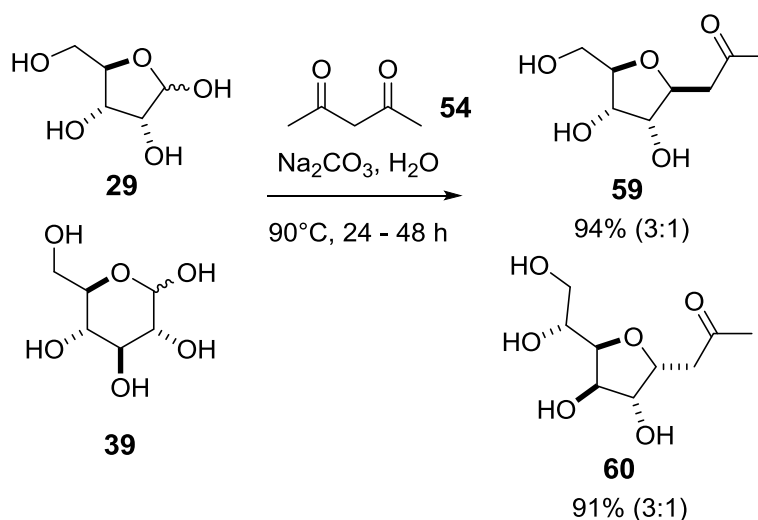


Abb. 13: Exemplarische Illustration der Selektivitätsänderung der *Lubineau*-Reaktion unter längeren Reaktionszeiten.

Die Diastereoselektivität bezüglich des anomeren Zentrums ist unter diesen alternativen Bedingungen geringer als unter den durch *Lubineau* beschriebenen Bedingungen. Zudem wird nicht für alle eingesetzten Saccharide die bevorzugte Bildung der β -Anomere beobachtet, sondern eine Abhängigkeit von der Konfiguration der eingesetzten Kohlenhydrate festgestellt.

Aufgrund der hohen Diastereo- und Chemoselektivität der *Lubineau*-Reaktion, bietet sie ein wertvolles Werkzeug für die Synthese von Substraten für weitere Modifikationen. Ein industriell relevantes Beispiel findet sich hier beispielsweise in der Synthese von Pro-XylaneTM **62**¹¹³. Dieses amphiphile C-Glycosid kann aus dem korrespondierenden *Lubineau*-Produkt **61** von natürlich vorkommender D-Xylose **20** und Acetylaceton **55** durch Reduktion mit NaBH₄ dargestellt werden (**Abb. 14**).

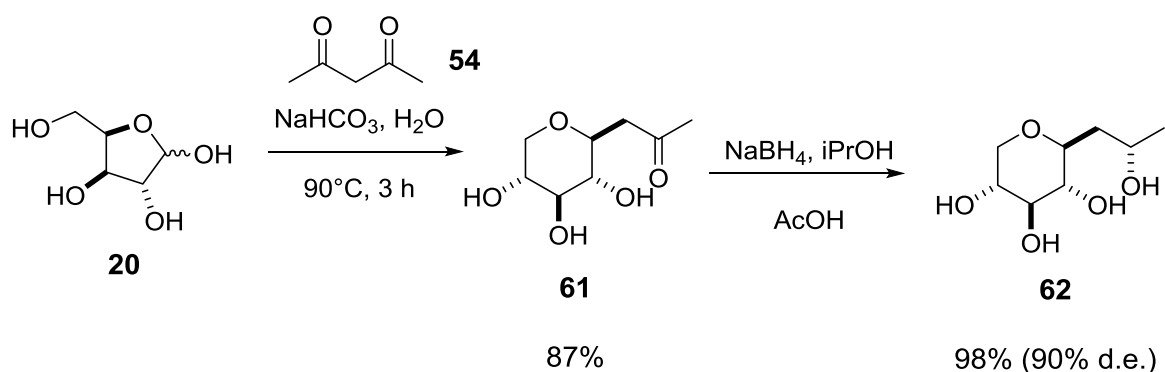


Abb. 14: Reaktionssequenz nach *Lubineau* für die zweistufige Synthese von Pro-XylaneTM.

Die kurze Reaktionssequenz von zwei Stufen ausgehend von ungeschützter Xylose wird hierbei vor allem durch die Reaktionskaskade unter *Lubineau*-Bedingungen ermöglicht. In dieser Umsetzung laufen unter retrosynthetischer Betrachtungsweise drei Reaktionsschritte in einer präparativen Stufe ab. Die Möglichkeit zur Durchführung komplexer Mehrstufenreaktionen aus zwei oder mehr Substraten in einem Ein-Topf Verfahren macht das Konzept der Reaktionskaskaden sehr attraktiv für die organische Synthese.

Die *Lubineau*-Reaktion ist durch ihre Anwendbarkeit auf ein breites Spektrum ungeschützter Kohlenhydrate ein wertvolles Werkzeug zur Synthese von C-Glycosiden. Ihre Relevanz für die präparative Anwendbarkeit wird nicht zuletzt durch die Anwendung in der Synthese von Pro-XylaneTM unterstrichen. Allerdings ist auch diese Methode auf den Einsatz eines kleinen Spektrums von Dicarboxylen begrenzt. So konnte bis heute keine Variante dieses Protokolls vorgestellt werden, welche den Einsatz von komplexeren oder funktionalisierten Dicarboxylen ermöglicht.

1.4 Mehr-Komponenten-Kaskadenreaktionen an ungeschützten Kohlenhydraten

Die bisher beschriebenen Kaskadenreaktionen zur Verlängerung ungeschützter Kohlenhydrate sind limitiert auf die Synthese von C-Glycosiden. Dabei werden in beiden Fällen keto-funktionalisierte, aliphatische Kohlenstoffgerüste in die Saccharidstruktur eingefügt. Der Einsatz höher oder differenzierter funktionalisierter Substrate ist nicht möglich und so die Substratbreite stark begrenzt. Aufgrund der großen strukturellen Diversität natürlich vorkommender kettenverlängerter Kohlenhydrate ist die Ausweitung der Methoden auf eine Synthese unterschiedlich funktionalisierter Produkte von großem Interesse. Bereits beschriebene Beispiele für diese Erweiterung der Kaskadenstrategien liefern die *Petasis*- und die *Ugi*-Reaktion. Von hohem Interesse für die moderne Synthese sind diese Reaktionen auch, weil mehr als zwei Komponenten in einem Reaktionsansatz ohne Aufreinigungsschritte umgesetzt werden können. Diese Mehrkomponentenreaktionen für die Kohlenhydraterweiterung zu etablieren, bedeutet eine weitere Stufen-, Zeit-, Kosten und Arbeitsaufwandsparnis. Beide Reaktionen ermöglichen die Synthese von Amino-funktionalisierten kettenverlängerten Kohlenhydraten.

1.4.1 *Petasis*-Reaktion

Das erste Beispiel für eine Mehrkomponenten-Kaskadenreaktion an Carbonylfunktionen bietet die *Petasis*-Reaktion^{70, 114}. Diese Umsetzung von Aldehyden oder Ketonen mit Aminen und Boronsäuren oder Boronsäureestern ermöglicht die Synthese von vinyl- oder arylsubstituierten α -Hydroxylaminen. Dabei kommt es im ersten Schritt der Reaktionssequenz zur Bildung eines Imins aus der Carbonylfunktion und dem zugesetzten Amin. An dieses erfolgt der Angriff durch den nucleophilen Vinyl- oder Arylrest des Boronsäureesters.

Die Durchführung dieser drei-Komponenten-Reaktion unter Verwendung von ungeschützten Aldosen ermöglicht die Synthese hoch funktionalisierter Kohlenhydratderivate mit verlängerter Kohlenstoffkette¹¹⁴⁻¹¹⁶. Hierbei können Pentosen und Hexosen, aber auch kürzere Kohlenhydrate wie Glyceraldehyd mit exzellenter Diastereoselektivität in die korrespondierenden vinylierten Amine überführt werden. Beispiele für die hohe Substratbreite sind in **Abb. 15** dargestellt.

Die *Petasis*-Reaktion an ungeschützten Kohlenhydraten bietet allerdings nicht nur die Möglichkeit zum Einsatz unfunktionalisierter primärer Amine (bspw. **65**). Auch verschiedene

neutrale Aminosäuren können zur initialen Iminbildung mit der Carbonylfunktion genutzt werden, wie durch die Synthese von **70** aus L-Phenylalanin **69** und D-Lyxose **30** in **Abb. 15** dargestellt¹¹⁷. Hierdurch ist außer der Einführung zusätzlicher chiraler Information auch eine zusätzliche Funktionalisierung der Verlängerungsprodukte möglich.

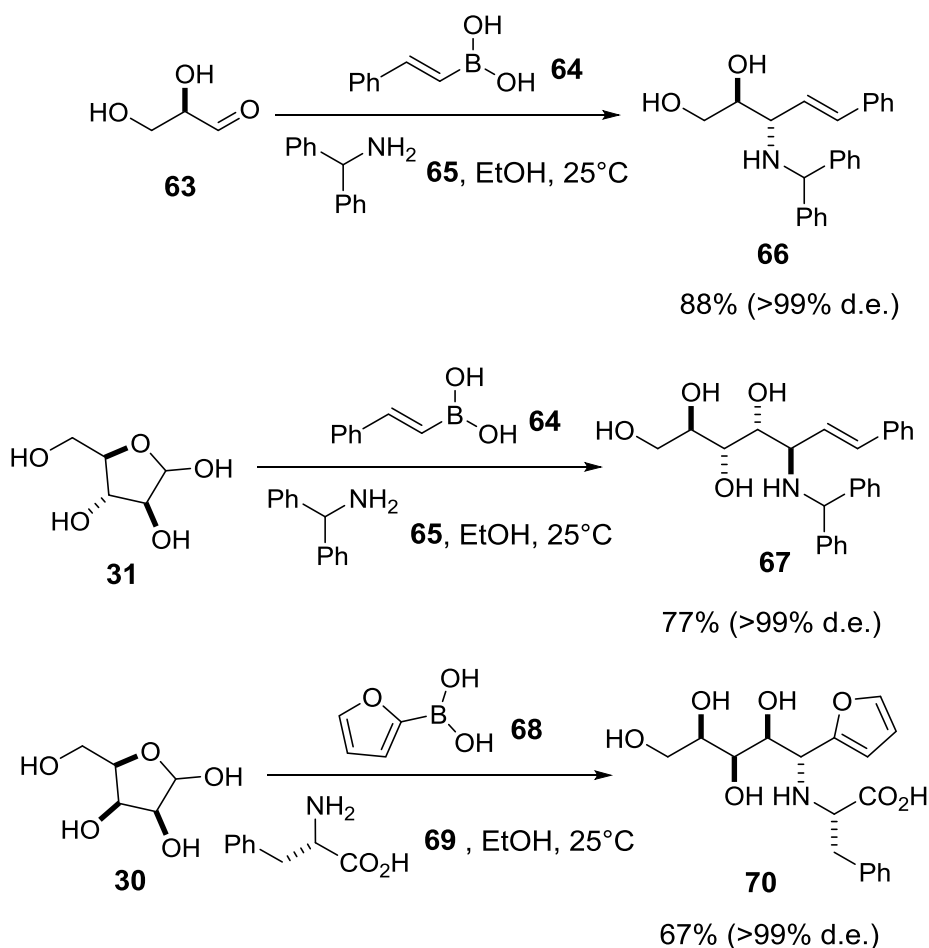


Abb. 15: Darstellung der *Petasis*-Reaktion mit ungeschützten Kohlenhydraten und verschiedenen Aminen und Boronsäuren am Beispiel von Glyceraldehyd **63**, D-Arabinose **31** und D-Lyxose **30**.

1.4.2 Ugi-5-Zentren-3-Komponenten-Reaktion

Eine weitere Mehrkomponenten-Kaskadenstrategie für die Kettenverlängerung geschützter Kohlenhydrate bietet die *Ugi*-Reaktion. Diese von *Kim et al.*⁷¹ beschriebene *Ugi*-5-Zentren-3-Komponenten-Reaktion¹¹⁸⁻¹²¹ ist jedoch limitiert auf den Einsatz von Glycolaldehyd als kleinsten Vertreter der Kohlenhydrate. Diese Kaskadenreaktion bietet die Möglichkeit zur

Synthese von komplexen funktionalisierten Peptiden und Dipeptiden durch die Reaktion von Carbonylverbindungen, Isocyaniden, Aminen und Carbonsäuren in einer Ein-Topf Reaktionssequenz. Bei der in **Abb. 16** gezeigten Variante wird Glycolaldehyd, in Form des Dimers **71**, als Aldehydkomponente mit Aminosäuren, Isocyaniden und Alkoholen umgesetzt.

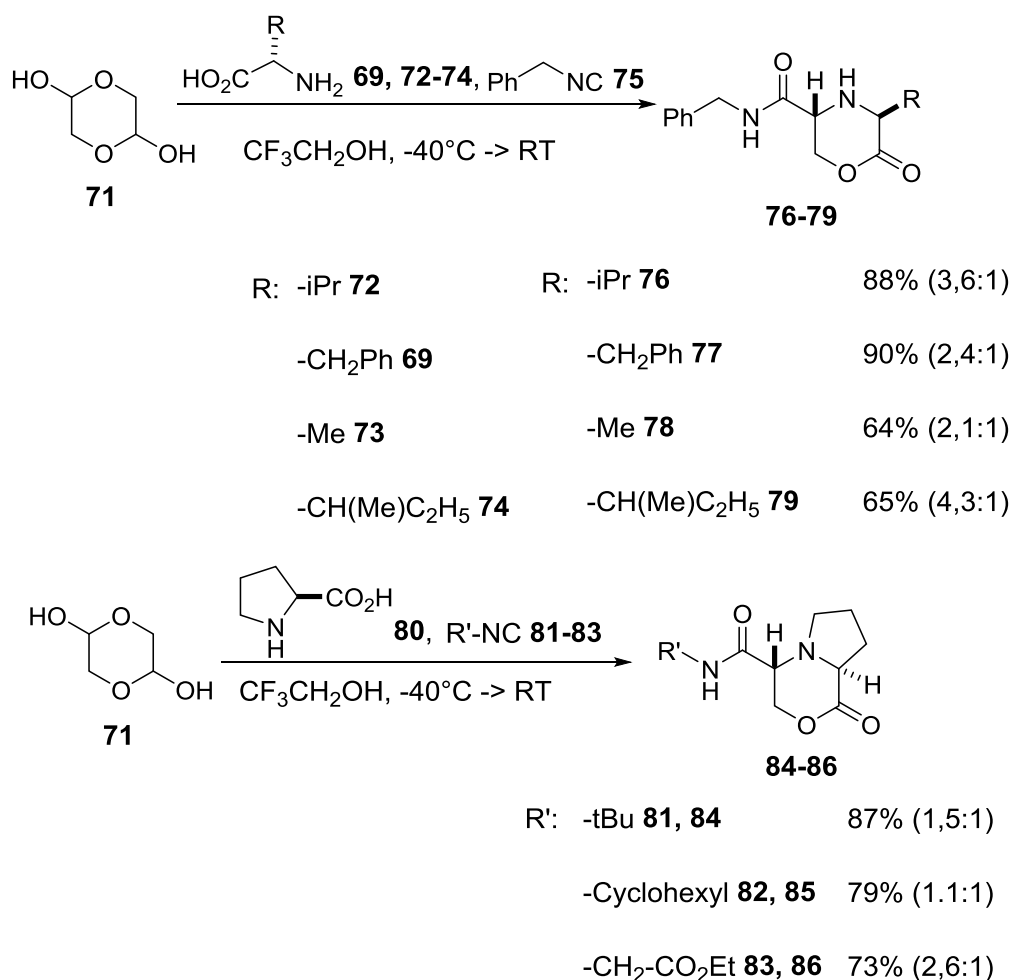


Abb. 16: Darstellung der Substratvielfalt für die Anwendung der *Ugi-5-Zentren-3-Komponenten*-Reaktion auf Glyceraldehyd als Carbonylkomponente.

Wie durch *Kim et al.* postuliert beginnt die ablaufende Kaskadensequenz bei dieser Reaktion mit der Bildung eines Imins **III** aus der Carbonylfunktion und der Aminfunktion der Aminosäure, gefolgt von einer nucleophilen Addition des Isocyanides. Das entstandene Nitrilium Ion **IV** wird durch die Addition des Sauerstoffes der Carboxylatspezies der Aminosäure stabilisiert (**Abb. 17**). Das dadurch formal gebildete Anhydrid **V** aus einer Carbonsäure und einem Amid wird unter Einbezug der Hydroxylfunktion des Glycolaldehyds zum Lacton umgelagert.

Durch diese komplexe Multikomponentenreaktion ist eine Verlängerung der Kohlenstoffkette des Glycolaldehyds als kleinsten Vertreter der Kohlenhydrate möglich. Zudem ermöglicht diese Kaskadenreaktion gleichzeitig die Synthese von hoch funktionalisierten, chiralen artifiziellen Peptiden. Die Reaktion kann unter Einsatz verschiedener Aminosäuren und Isonitrilen realisiert werden und ermöglicht so die Synthese einer großen Substratbreite der Pseudopeptide. Allerdings ist das Protokoll auf Glycolaldehyd als Vertreter der Kohlenhydrate limitiert und nur mit moderaten Diastereoselektivitäten und Ausbeuten durchführbar.

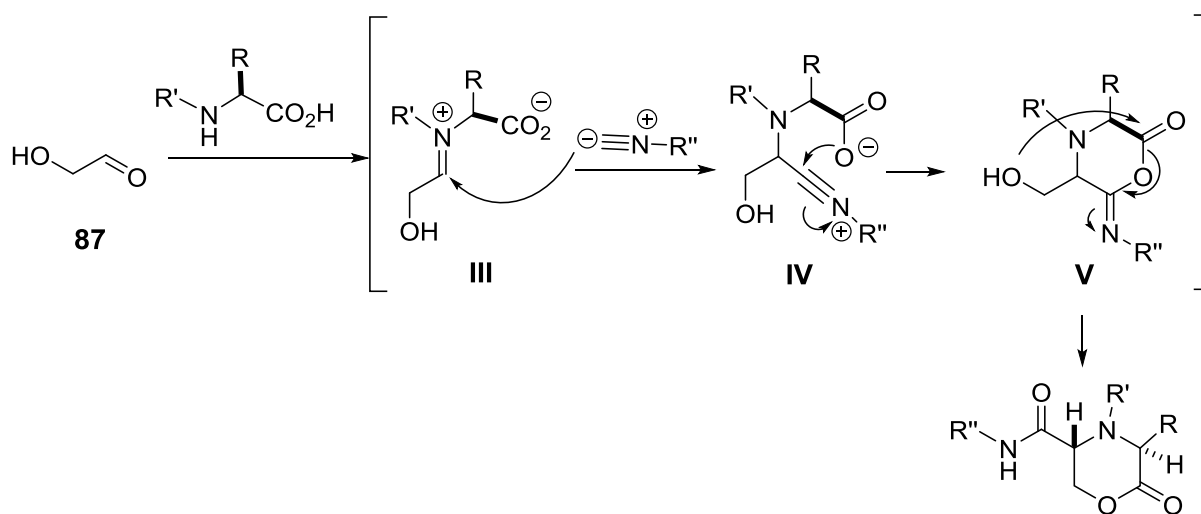


Abb. 17: Darstellung des Reaktionsmechanismus der *Ugi-5-Zentren-3-Komponenten-Reaktion* mit Glycolaldehyd als Substrat nach *Kim et al.*.

1.5 Zusammenfassung der bestehenden Strategien für eine Kettenverlängerung ungeschützter Kohlenhydrate

Kettenverlängerte Kohlenhydrate sind eine physiologisch ubiquitäre Stoffklasse. Ihre Vertreter, vor allem repräsentiert durch die Sialinsäuren und C-Glycoside nehmen wichtige Funktionen in biochemischen Prozessen ein. Zudem zeigen einige kettenverlängerte Kohlenhydrate großes Potential für die Anwendung als Wirkstoffe in pharmazeutischen- und kosmetischen Präparaten. Diese biochemische Relevanz führte über die letzten Jahrzehnte zu einem großen Interesse an Synthesewegen für die Darstellung kettenverlängerter Kohlenhydrate. Vorbildprozesse sind hierbei die physiologischen Prozesse, in welchen die Zielstrukturen aus ungeschützten Kohlenhydraten diastereoselektiv in komplexen enzymkatalysierten Prozessen synthetisiert werden. Da enzymkatalysierte Prozesse jedoch auf die Anwendung spezifischer Substrate und Reaktionsbedingungen limitiert sind, besteht ein großer Bedarf an artifiziellen Kettenverlängerungsmethoden. Die meisten bekannten Strategien ermöglichen eine chemo- und diastereoselektive Verlängerung der Kohlenstoffkette von Sacchariden allerdings nur ausgehend von geschützten Kohlenhydraten. Im Vergleich zu Prozessen, welche den Einsatz ungeschützter Kohlenhydrate erlauben, weisen die Protokolle unter Einsatz geschützter Substrate zahlreiche Nachteile auf. Nicht zuletzt wird die schlechte ökonomische und ökologische Bilanz dieser Methoden durch die notwendigen material- und zeitaufwändigen zusätzlichen Schützungsreaktionen, sowie häufig das Arbeiten unter Wasser- und Sauerstoffausschluss bewirkt.

Diese Nachteile unterstreichen die Attraktivität von Methoden ausgehend von ungeschützten Kohlenhydraten. Diese Strategien weisen nicht nur eine wesentlich höhere Atomökonomie als die äquivalenten Transformationen unter Einsatz geschützter Kohlenhydrate auf, sondern können ausgehend von natürlich vorhandenen Edukten durchgeführt werden. Zudem weisen ungeschützte Kohlenhydrate als Substrate bereits die für die natürlichen Vorbildprodukte hohen Funktionalitätsdichten und chiralen Informationen auf. Doch gerade die Vielzahl vorhandener Hydroxylgruppen erschwert die Anwendung etablierter metallorganischer Methoden, welche häufig keine Toleranz gegenüber diesen Funktionalitäten zeigen. Die erschwerte Kontrolle von Derivatisierungen ungeschützter Kohlenhydrate hat in den letzten Jahren zur Prägung des Begriffes „sugarphobia“ beigetragen.

Das große Potential ungeschützter Kohlenhydrate als Substrate für Kettenverlängerungsreaktionen führte jedoch über die letzten Jahrzehnte zu der Entwicklung verschiedener Protokolle für diese Aufgabe. Diese erlauben die Synthese von physiologisch bedeutsamen Kohlenhydratanaloga, wie auch einer Reihe artifizieller Derivate mit

verschiedensten Funktionalitäten. Neben enzymatisch katalysierten Strategien und C1-Verlängerungen sind hierbei vor allem Olefinierungsreaktionen von großer Bedeutung, da die Vinylfunktion als Ausgangspunkt für vielfältige Derivatisierungen genutzt werden kann (**Abb. 18**).

Unter den Reaktionen zur Kettenverlängerung ungeschützter Kohlenhydrate sind vor allem Kaskadenreaktionen von großem Interesse. Diese ermöglichen eine erhebliche Lösungsmittel-, Zeit- und Kostenersparnis durch das Zusammenfassen einer komplexen Reaktionssequenz in einem Ein-Topf Protokoll. Somit bewirkt die Nutzung von Kaskadenreaktionen für die Synthese von kettenverlängerten Kohlenhydraten aus ungeschützten Substraten einen großen Beitrag für die Entwicklung grüner, ökologisch nachhaltigerer Chemie. Wichtige bekannte Vertreter der Kaskadenreaktionen an ungeschützten Kohlenhydraten sind die C-Glycosidierungen durch modifizierte *Horner-Wadsworth-Emmons*-Protokolle oder durch die *Lubineau*-Reaktion. Zusätzlich bieten die Mehrkomponenten-Kaskaden, welche die Anwendung der *Petasis*- und *Ugi*-Reaktion ermöglichen, Zugangswege zu aminofunktionalisierten kettenverlängerten Kohlenhydraten aus ungeschützten Substraten.

Eine allgemeine Übersicht über die bekannten Kettenverlängerungsreaktionen ausgehend von ungeschützten Kohlenhydraten ist in **Abb. 18** gegeben.

Trotz der Komplikationen, die der Einsatz ungeschützter Kohlenhydrate als Edukte in Kettenverlängerungsreaktionen birgt, ist ein breites Spektrum an Methoden für diese Aufgabe bekannt. Diese Strategien ermöglichen die Synthese einer großen Produktpalette unterschiedlich funktionalisierter kettenverlängerter Kohlenhydrate. Trotzdem sind die Einsatzspektren der bestehenden Zugangswege zu kettenverlängerten Kohlenhydraten begrenzt. Einige der vorgestellten Varianten liefern die Verlängerungsprodukte nur unter sehr geringen Ausbeuten oder niedrigen Diastereoselektivitäten. Zudem ist jede Methode limitiert auf ein schmales Spektrum einsetzbarer Verlängerungssubstrate. Diese Limitierungen der bekannten Zugangswege zu kettenverlängerten Kohlenhydrate bewirken ein gleichbleibend großes Interesse an neuen Diastereoselektiven Methoden für die Verlängerung ungeschützter Kohlenhydrate. Unter anderem sind für naturanaloge Substanzklassen wie Aldonsäurederivate, hoch funktionalisierte C-Glycoside und C-verzweigte Glycopeptide bis heute keine Protokolle beschrieben, welche ihre direkte, selektive Synthese ermöglichen.

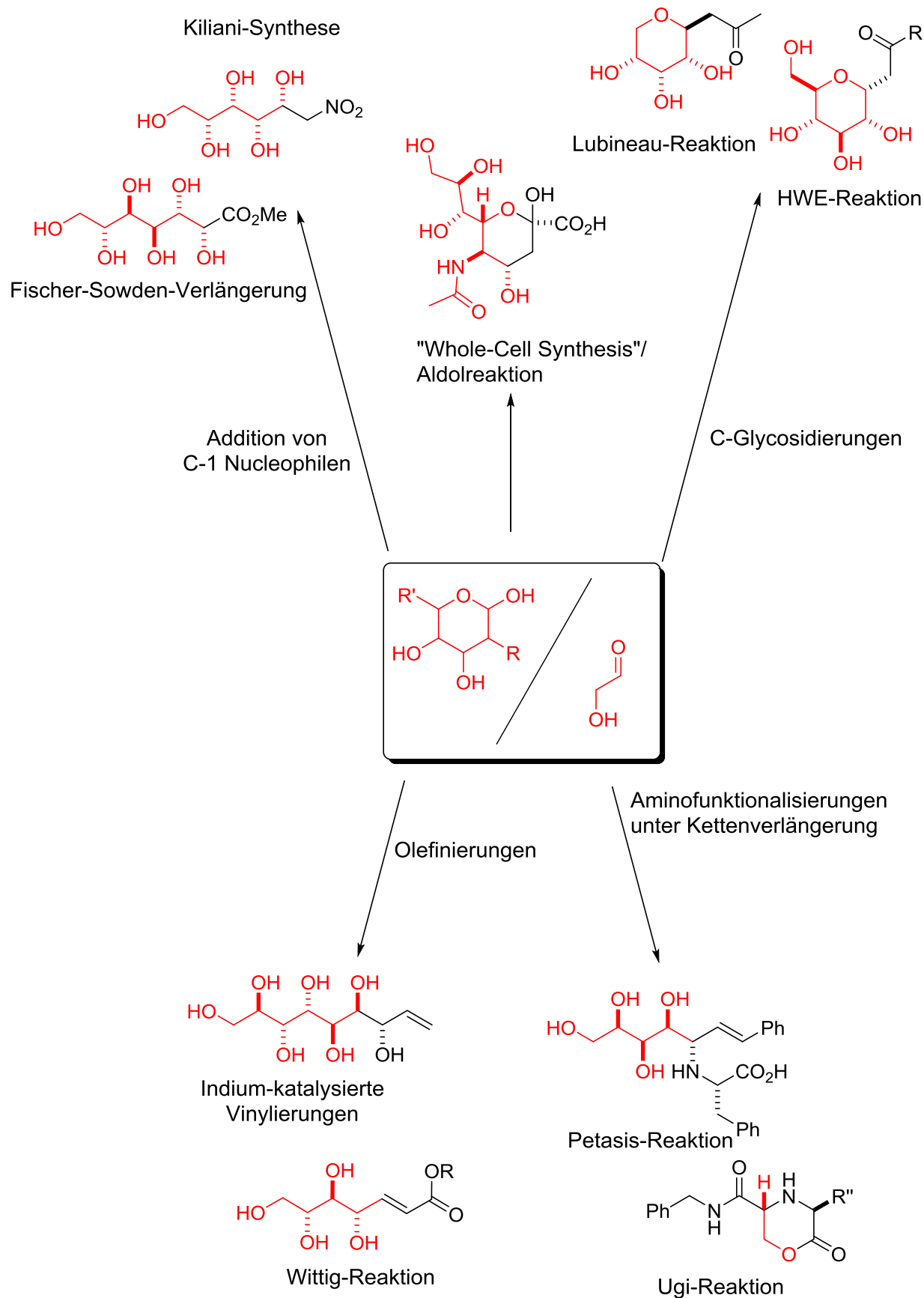


Abb. 18: Zusammenfassung der Verlängerungsstrategien für ungeschützte Kohlenhydrate.

2 Aufgabenstellung

Die große biochemische Bedeutung von kettenverlängerten Kohlenhydraten, sowie das große Potential einiger künstlicher Analoga als pharmazeutische Wirkstoffe bedingen seit Jahrzehnten ein großes Interesse an Methoden für die Synthese dieser Substanzklasse. Von besonderer Bedeutung für die Kettenverlängerung von Kohlenhydraten sind Strategien, welche den Einsatz ungeschützter Kohlenhydrate ermöglichen. Diese weisen im Vergleich zu analogen Reaktionen von geschützten Sacchariden bessere ökonomische und ökologische Bilanzen auf, da zusätzliche Reaktionsschritte für Schützungen und Entschützungen entfallen. Aufgrund ihrer hohen Funktionalitätsdichte und der spontanen Acetalisierung der für nucleophile Additionsreaktionen prädestinierten Aldehydfunktion stellt die direkte Nutzung ungeschützter Kohlenhydrate allerdings oft ein großes Problem dar. Daher ist die Zahl der bekannten Kettenverlängerungsmethoden trotz der großen Vorteile der Verwendung ungeschützter Kohlenhydrate stark limitiert.

Ziel dieser Dissertation war daher die Erweiterung der Methoden für die Synthese kettenverlängerter Kohlenhydrate ausgehend von ungeschützten Substraten. Prämissen der Entwicklung sollten auf dem Erhalt der Funktionalitäten und der chiralen Information der Kohlenhydrate unter diastereoselektiver Einführung zusätzlicher Funktionalitäten liegen. Da, wie beschrieben, der Einsatz von Metallreagenzien und -Katalysatoren unter Verwendung der polyhydroxylierten Substrate problematisch ist, sollte bevorzugt auf organokatalytische Methoden zurückgegriffen werden.

Um dem stetig steigenden Anspruch an ökologisch nachhaltige Methoden gerecht zu werden, sollte zudem ein Schwerpunkt auf eine effiziente Stufenplanung gelegt werden. Hierzu sollte die Synthese von naturäquivalenten Strukturmotiven ausgehend von ungeschützten Kohlenhydraten nach Möglichkeit in einem präparativen Schritt erfolgen. Für diesen Zweck eignen sich Kaskaden- und Mehrkomponentenreaktionen, welche die Ausführung von mehrstufigen Reaktionssequenzen in einer Stufe erlauben. Im Vergleich zu analogen mehrstufigen Sequenzen zeichnen sich Kaskadenreaktionen durch eine bessere Wirtschaftlichkeit, einfachere Syntheseprotokolle und einen niedrigeren Lösungsmittelverbrauch aus. Dieser Umstand beruht vor allem darauf, dass für mehrere Transformationen nur ein Lösungsmittel, sowie ein Aufreinigungsschritt für die Isolation der Produkte nötig sind.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 *Knoevenagel*-Addition an ungeschützten Kohlenhydraten

3.1.1 Aldolprozesse als Vorbildreaktionen

Die biologisch bedeutendste Reaktion für die Erzeugung von kettenverlängerten Kohlenhydraten stellt die Aldolreaktion dar⁵². Die hohe Diastereoselektivität dieser komplexen enzymkatalysierten Prozesse in lebenden Zellen stellt ein Idealbild für die Entwicklung künstlicher C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen dar, welches bis heute unerreicht ist. In wenigen Fällen sind diese komplizierten Werkzeuge für eine Diastereoselektive Kettenverlängerung von ungeschützten Substraten jedoch nicht nötig.

Eine bereits etablierte diastereoselektive Methode für die C-C-Bindungsknüpfung zwischen der Aldehydfunktion freier Kohlenhydrate und enolisierbaren Carbonylverbindungen als Nucleophil ist die *Lubineau-Reaktion*¹⁰⁷. Wie bereits in **Kapitel 1.2** beschrieben stellt diese Kaskadenreaktion den Sonderfall einer *Knoevenagel-Reaktion* dar, bei welchem auf den Kondensationsschritt zwischen methylenaktivierter Dicarbonylverbindung und Carbonylkomponente eine Deacetylierung und eine intramolekulare *Oxa-Michael-Reaktion* folgt. Die *Lubineau-Reaktion* stellt damit ein wertvolles Werkzeug für die selektive Synthese von β -pyranoiden C-Glycosiden aus verschiedenen Kohlenhydraten dar (vgl. **Kapitel 1.2**).

Allerdings ist auch die *Lubineau-Reaktion* in ihrer synthetischen Anwendbarkeit limitiert. Eine Grenze betrifft hierbei der Umfang einsetzbarer methylenaktivierter Substrate. Unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen können hier nur unfunktionalisierte 1,3-Diketone als eingesetzt werden. Ferner geht mit der inhärenten Deacetylierung immer eine gesenkte Atomökonomie und ein Verlust von Funktionalitäten einher. Dadurch ist nur die Einführung von monosubstituierten Kohlenstoffketten möglich. Zudem wird die mögliche Produktpalette in einer Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen durch den Kondensationsprozess limitiert. Unter den von *Lubineau* beschriebenen Bedingungen ist in keinem Beispiel die Bildung eines Additionsproduktes aus ungeschützten Kohlenhydraten und CH-aziden Verbindungen möglich.

Durch Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe *Mahrwald* konnte allerdings gezeigt werden, dass unter katalysatorfreien Bedingungen bereits eine Reaktion zwischen β -Ketoestern und Aldehyden realisiert werden kann (**Abb. 19**)¹²². Dadurch können die korrespondierenden *Knoevenagel*-Additionsprodukte aus den 1,3-Dicarbonylverbindungen und verschiedenen

Aldehyden erhalten werden. Ein Kondensationsprozess wurde unter diesen Bedingungen nicht beobachtet. Aufgrund dieser zu klassischen *Knoevenagel*-Prozessen gegensätzlichen Beobachtungen, sollte die Anwendbarkeit dieses Konzeptes auf ungeschützte Kohlenhydrate als Aldehyde getestet werden.

Um die Anwendbarkeit der durch *Mahrwald* et al. entwickelten *Knoevenagel*-Addition auf ungeschützte Kohlenhydrate zu testen, wurde bereits in vorhergehenden Arbeiten Acetyllessigsäureethylester **91** als β -Ketoester mit D-Desoxyribose **97** ohne Zugabe von Lösungsmittel umgesetzt. Unter diesen Bedingungen konnte jedoch keine Reaktion beobachtet werden.

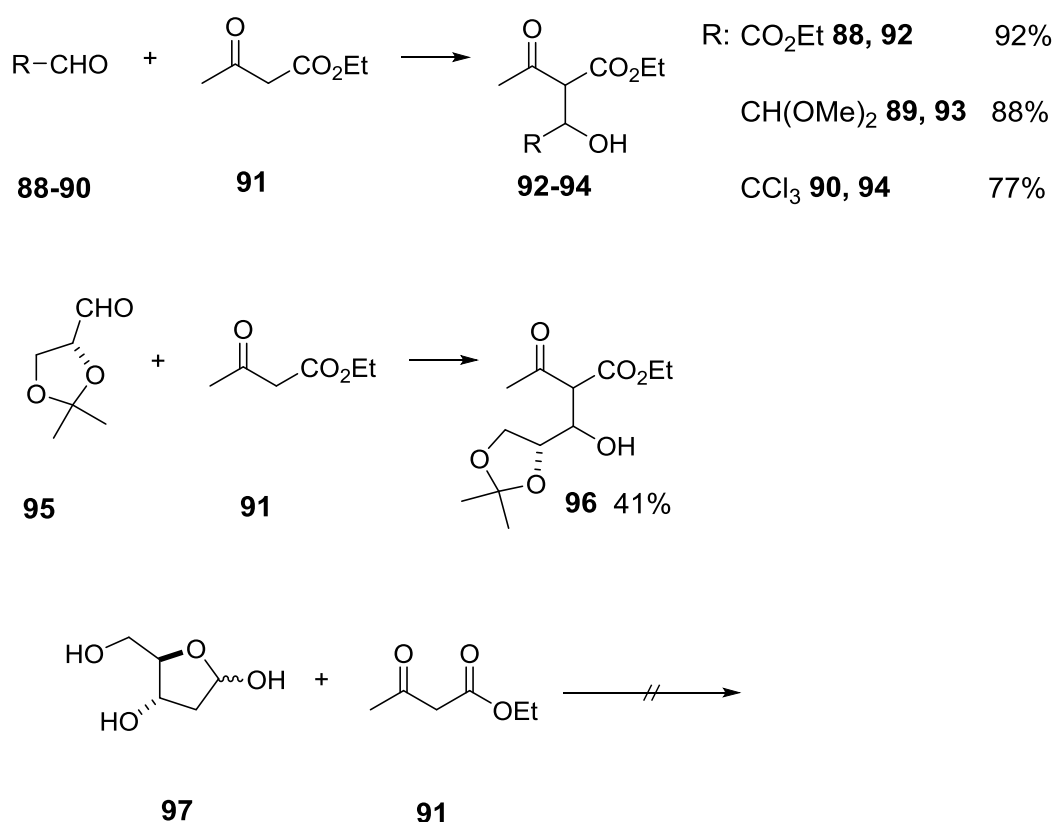


Abb. 19: Darstellung der von *Mahrwald* et al. beschriebenen katalysatorfreien *Knoevenagel*-Addition.

Da unter den katalysatorfreien Bedingungen nicht der gewünschte Aldolprozess beobachtet werden konnte, wurde im Weiteren der Einfluss katalytischer Mengen organischer Amine untersucht.

Organokatalytische Methoden verfolgen vor dem Hintergrund der hervorragenden katalytischen Eigenschaften von Enzymen das Ziel, unter Einsatz der kleinsten Funktionseinheiten dieser Proteine (Amine, Carbonsäuren oder Aminosäuren) ähnliche Selektivitäten zu erreichen.

Neben der enantiomerenreinen Zugänglichkeit vieler chiraler Organokatalysatoren beruhen ihre Vorteile gegenüber gut etablierten Metallkatalysatoren auch auf ihrer Stabilität gegen Hydro- und Alkoholyse. Zudem weisen sie meist eine geringere Umwelttoxizität auf und präparativ aufwendige Verfahren, wie das Arbeiten unter tiefen Temperaturen, sowie Sauerstoff- und Wasserausschluss sind in den meisten Fällen nicht nötig¹²³.

Trotz der offensichtlichen Vorteile von Organokatalysatoren für die Arbeit mit polyfunktionalisierten Substraten, sind für ihre Anwendung für die Kohlenstoffkettenverlängerung von ungeschützten Kohlenhydraten nur sehr wenige Beispiele protokolliert¹²⁴. Durch die extensive Entwicklung organokatalytischer Synthesen über die letzten Jahre, sind jedoch eine Vielzahl methodischer Konzepte bekannt, welche für nucleophile Reaktionen am Carbonylkohlenstoff ungeschützter Kohlenhydrate adaptiert werden können¹²⁵⁻¹²⁸.

Eines der am weitesten etablierten Konzepte der Organokatalyse ist die Erzeugung von Enaminen aus enolisierbaren Carbonylsubstraten mit Hilfe von primären oder sekundären Aminen oder der Enolisierung durch tertiäre Amine^{129, 130}. Dadurch ist diese Methodik prädestiniert für die Anwendung auf den Aldolprozess zwischen ungeschützten Kohlenhydraten.

3.1.2 Knoevenagel-Addition an ungeschützten Kohlenhydraten

Unter Berücksichtigung der bekannten Aldolreaktionen unter Aminkatalyse wurde die Umsetzung von Desoxyribose **97** und Acetylessigsäureethylester **91** unter Zusatz katalytischer Mengen der tertiären, organischen Base *N*-Diisopropylethylamin untersucht. Durch den Zusatz von DMSO als Lösungsmittel konnte im Gegensatz zu den katalysator- und lösungsmittelfreien Bedingungen eine Reaktion beobachtet werden. Das gebildete kettenverlängerte Kohlenhydrat wurde als Additionsprodukt von Acetylessigsäureethylester und Desoxyribose in der pyranoiden ketalischen Form erhalten (**Abb. 20**). Dabei wurde ausschließlich das *syn*-konfigurierte Additionsprodukt in anomerenreiner Form erhalten¹³¹. Eine wie durch *Lubineau* beschriebene Kondensationsreaktion wurde hierbei nicht beobachtet.

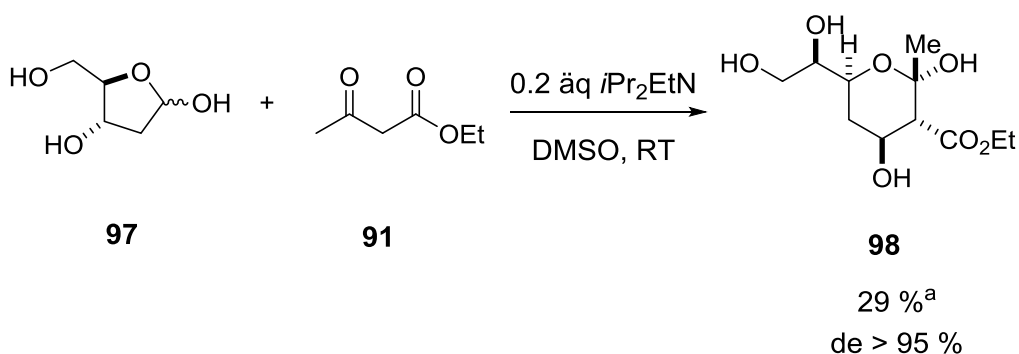


Abb. 20: Darstellung der *Knoevenagel*-Addition von Acetessigsäureethylester an Desoxyribose.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Desoxyribose **97**, 1,2 Äq.

Acetessigsäureethylester **91**, 20 mol% *i*Pr₂NEt, DMSO, RT, 3 d.

Die Übertragung dieser Reaktion auf Ribose führte analog zu der Umsetzung mit Desoxyribose zur Isolierung von *Knoevenagel*-Additionsprodukten. Allerdings wurden in diesem Fall zwei Additionsprodukte (siehe **Abb. 21**), eines als pyranoides- *syn*-**99**, eines als furanoides *anti*-**99** Kohlenhydratderivat in einer Gesamtausbeute von 28% und einem Verhältnis von 63/37 (*syn*-**99**/*anti*-**99**) erhalten. Zwar ist nach dem vorgestellten Protokoll die gezielte Synthese von kettenverlängerten Kohlenhydraten durch eine *Knoevenagel*-Additionsreaktion aus ungeschützten möglich, allerdings sind die Ausbeuten unter Einsatz beider Pentosen auch nach langen Reaktionszeiten nur gering. Auch die Variation von Reaktionsparametern wie Lösungsmittel, und zugesetzter Aminbase führten nicht zu einer Erhöhung der Ausbeute bei gleichbleibend hohen Reaktionszeiten.

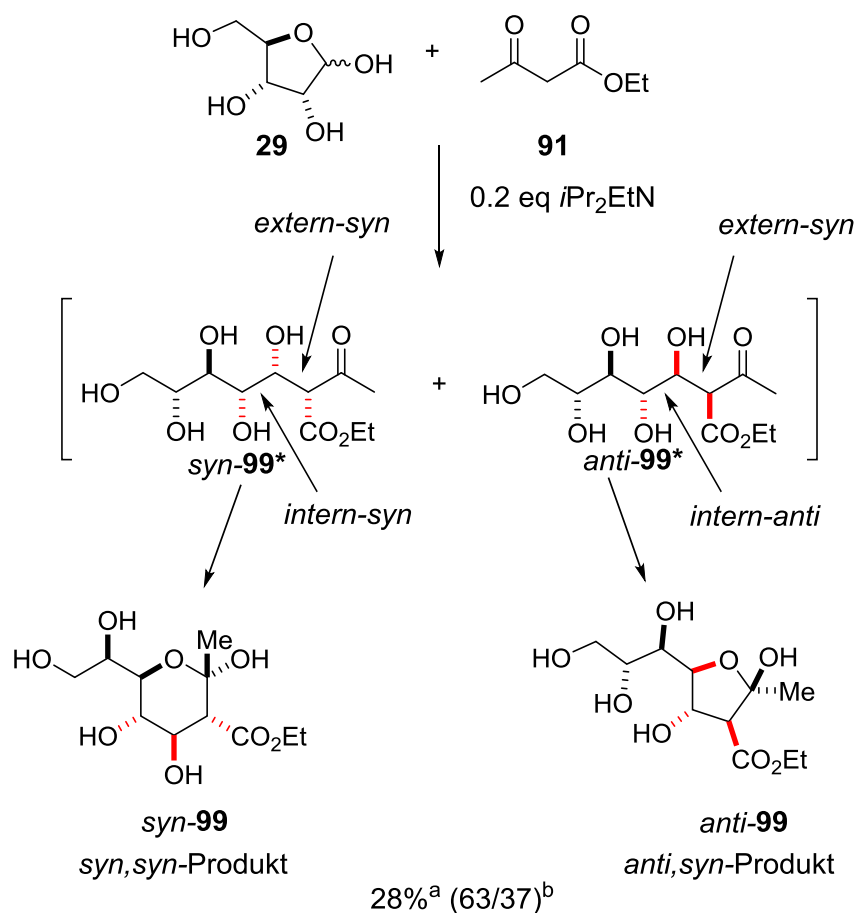


Abb. 21: Darstellung der Produkte durch die *Knoevenagel*-Addition von Acetessigester an Ribose.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Ribose **29**, 1,2 Äq. Acetessigsäureethylester **91**, 20 mol% $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMSO, RT, 3 d.

^b: internes *syn/anti*-Verhältnis

3.1.3 Beeinflussung der Mutarotation

Ein limitierender Faktor für die geringe Umsatzrate und Ausbeute der Additionsreaktion wurde in der hohen Tendenz der Kohlenhydrate zur Bildung zyklischer Halbacetale identifiziert. Wie in **Tabelle 1** (vgl. **Kapitel 1.2**) dargestellt, liegen die Kohlenhydrate in Lösung nur in sehr geringer Menge als elektrophile Aldehydspezies vor^{132, 133}. Diese steht mit jeweils zwei Anomeren des furanoiden und pyranoiden Acetals im Gleichgewicht (**Abb. 22**).

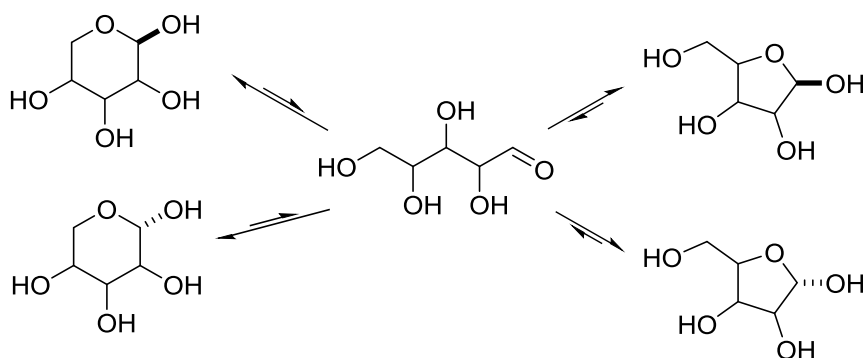


Abb. 22: Beschreibung des Gleichgewichtssystems zwischen offenkettiger Aldehydform und den zyklisierten Acetalformen einer Pentose.

Dieser Umstand führt zu einer sehr langsamen Umsatzrate der ungeschützten Kohlenhydrate verglichen mit freien Aldehyden und resultiert in langen Reaktionszeiten. Allerdings konnte durch eine Erhöhung der Reaktionszeit über 3 Tage hinaus keine signifikante Ausbeutesteigerung für die *Knoevenagel*-Additionsprodukte mehr beobachtet werden. Aus diesem Grund sollte eine Beeinflussung der Umsatzrate der Kohlenhydrate durch den Zusatz von zusätzlichen Katalysatoren getestet werden. Berists in mehreren Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass der Zusatz eines Säure-Base-Katalysators die Mutarationsgeschwindigkeit von Kohlenhydraten beschleunigen kann¹³⁴⁻¹³⁶. Durch den Einsatz dieser Katalysatoren als Additive in der beobachteten Reaktionskaskade sollte eine schnellere Nachbildung der in der Aldolreaktion umgesetzten Aldehydform des Kohlenhydrats erfolgen^{137, 138}. Ein Beispiel für diese multifunktionalen Katalysatoren, welche speziell für die Katalyse von Mutarationsreaktionen etabliert ist, ist 2-Pyridon **100**. Hierbei wird durch 2-Pyridon als Base zunächst die Hydroxylgruppe des Acetals deprotoniert. Darauf erfolgt die Ringöffnung der zyklischen Form des Kohlenhydrates durch Protonierung des Ringsauerstoffs durch die Hydroxylfunktion des protonierten 2-Pyridons.

Durch diese Strategie sollte die Nachbildungsgeschwindigkeit der freien Aldehydform des Kohlenhydrates im Mutarationsgleichgewicht ohne eine dauerhafte Manipulation oder Schützung einzelner Funktionalitäten erfolgen. Dadurch sollte pro Zeiteinheit die Nachbildung der durch die Additionsreaktion verbrauchten Aldehydspezies beschleunigt werden, was zu einer höheren Reaktionsgeschwindigkeit des *Knoevenagel*-Prozesses führen sollte. Ein im Bereich der Mutarationsreaktion bereits etablierter Säure-Base-Katalysator ist 2-Pyridon^{135, 139}. Der Katalysemechanismus der Ringöffnungs- und Ringschlussreaktion zwischen der pyranoiden Acetalform und der offenkettigen Aldehydform durch 2-Pyridon **100** ist exemplarisch am Beispiel Ribose **29** in **Abb. 23** gezeigt. Im Verlauf

der Reaktion erfolgt dabei initial die Protonierung des Ringsauerstoffs des zyklischen Acetals, was zu einer Destabilisierung des Ringes führt. Im Folgenden erfolgt die Deprotonierung der anomeren Hydroxylgruppe durch den Katalysator, was zur Bildung der offenkettigen Aldehydspezies führt.

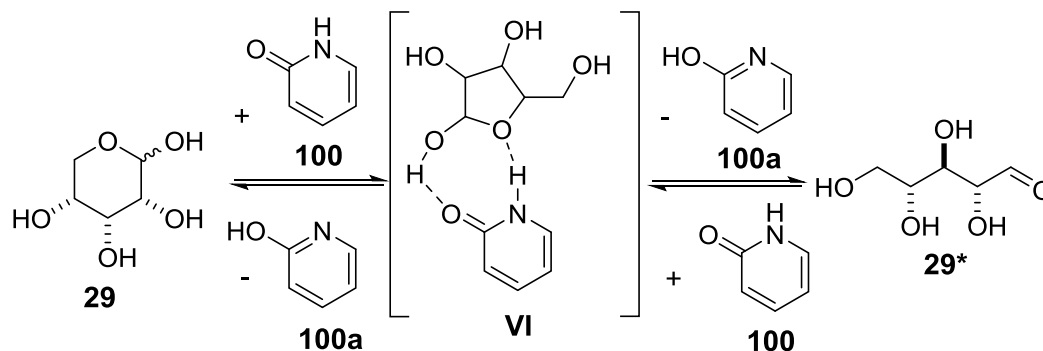


Abb. 23: Darstellung der Katalyse des Mutarotationsgleichgewichts durch 2-Pyridon am Beispiel Ribose.

Wie in **Abb. 24** illustriert ist, kann die Ausbeute der Additionsprodukte von Ribose durch den Einsatz eines Katalysatorgemisches von 20 mol% EtN/ Pr_2 und 25 mol% 2-Pyridon unter ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen von 28 % auf 42 % erhöht werden.

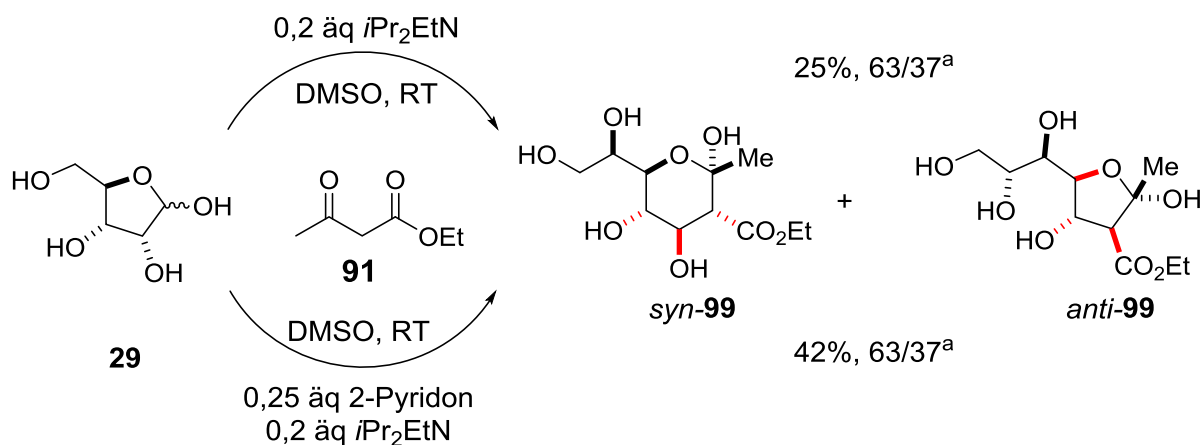


Abb. 24: Vergleich der Ergebnisse der *Knoevenagel*-Addition ohne und mit Zusatz von 2-Pyridon.

^a: internes *syn/anti*-Verhältnis

Zwar konnte durch den Zusatz des Säure-Base-Katalysators nahezu eine Verdoppelung der Ausbeute erreicht werden, allerdings bleiben die Ausbeuten, auch bei Variation der anderen Reaktionsparameter, in einem moderaten Bereich.

Da auf dem beschriebenen Weg nur die Geschwindigkeit des Mutarotationsgleichgewichtes, allerdings nicht die Lage zugunsten der Aldehydform verschoben werden kann, sollte im Folgenden über einfache Manipulationen der Kohlenhydrate eine effektive Verschiebung des Gleichgewichtes erreicht werden.

Eine Möglichkeit für die gezielte Beeinflussung der Umwandlung zwischen Acetal- und Aldehydfunktion am anomeren Zentrum bietet die Entfernung der thermodynamisch stabilsten pyranoiden Acetale^{140, 141}. Auf diese Weise kann der Anteil der freien Aldehydform erhöht werden. Eine Illustration dieses Effekts kann **Abb. 25** entnommen werden.

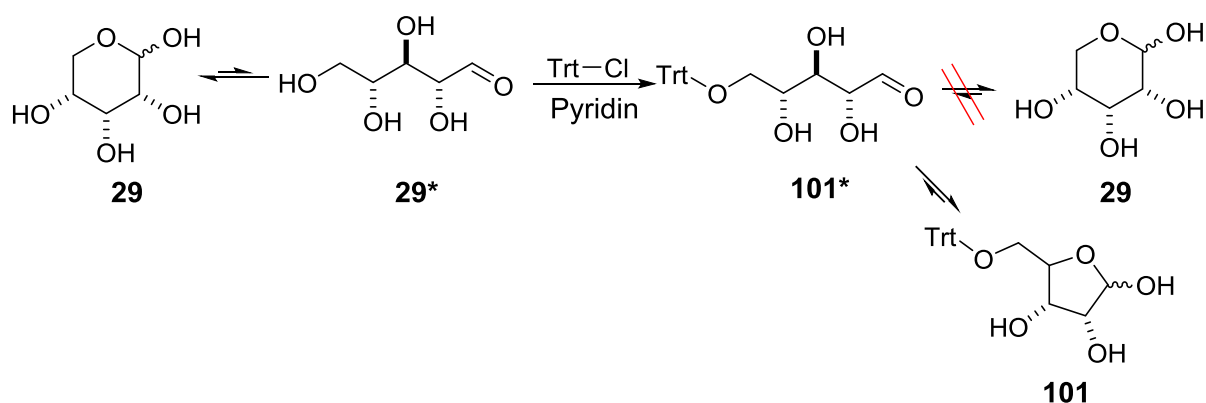


Abb. 25: Beeinflussung der Mutarotation durch gezielte Manipulation des Kohlenhydrates am Beispiel Ribose.

Für den Ausschluss der pyranoiden Form aus dem Mutarotationsgleichgewicht ist hierbei eine gezielte Schützung der terminalen Hydroxylgruppe notwendig. Da besonderer Wert auf die Arbeit mit ungeschützten Kohlenhydraten gelegt werden sollte, sollte die Modifikation so gewählt werden, dass sowohl eine präparativ einfache, sowie selektive Schützung der terminalen Hydroxylgruppe möglich ist, als auch eine einfache Abspaltung der Schutzgruppe ohne große Ausbeuteverluste realisiert werden kann.

Als vielversprechendster Kandidat für dieses Ziel wurde die Tritylgruppe ausgewählt, da diese unter moderat basischen Bedingungen unter Raumtemperatur selektiv eingeführt werden kann und eine einfache Isolation der gewünschten 5-tritylierten Kohlenhydrate ohne komplizierte Aufreinigung ermöglicht. Ebenso kann die Tritylgruppe durch effektive präparative Schritte abgespalten werden¹⁴².

Um die Auswirkung dieser simplen Modifikation auf die *Knoevenagel*-Additionsreaktion zu testen, wurden sowohl terminal tritylierte Desoxyribose **102**, wie auch Ribose **101** unter ansonsten gleichbleibenden Reaktionsbedingungen mit Acetessigsäureethylester **91** umgesetzt¹⁴³. Dabei konnte festgestellt werden, dass in beiden Fällen, wie unter Einsatz der ungeschützten Spezies, die erwarteten *Knoevenagel*-Additionsprodukte erhalten werden. In beiden Fällen ist eine Steigerung der Ausbeute durch die terminale Schützung zu beobachten, wie in **Abb. 26** dargestellt ist. Im Fall von Desoxyribose kann eine Steigerung der Ausbeute von 45%, unter dem Einsatz des Katalysatorsystems aus 2-Pyridon und Hünig-Base, auf 75 %, im Fall von Ribose eine Steigerung von 42% auf 75% verzeichnet werden. Ferner wird die extrem hohe *syn*-Selektivität der C-C-Bindungsknüpfung nicht beeinträchtigt.

Wie bereits unter Verwendung von ungeschützter Desoxyribose wird das Kettenverlängerungsprodukt **103** diastereomerenrein mit definierter anomerer Konfiguration gebildet. In der Reaktion mit Ribose werden wieder zwei Diastereomere mit variierender relativer interner Konfiguration der Hydroxylgruppen erhalten. Dabei weisen auch bei diesen Reaktionen alle erhaltenen Produkte eine *syn*-Konfiguration der Chiralitätszentren an der neu gebildeten C-C-Bindung auf. Während allerdings in der Umsetzung von ungeschützter Ribose das pyranoide *syn,syn*-Produkt **104** als Hauptprodukt erhalten wird, entsteht dieses bei der Reaktion der terminal geschützten Ribose neben dem furanoiden Produkt *anti*-**104** mit relativer *anti,syn*-Konfiguration, als Nebenprodukt. In beiden Prozessen werden zwar die gleichen Werte für die interne Diastereoselektivität der Kettenverlängerungsreaktion erhalten, allerdings mit invertierter Bevorzugung der relativen Konfiguration. Eine genauere Betrachtung dieser Befunde im Kontext des Mechanismus der *Knoevenagel*-Additionsreaktion erfolgt in **Kapitel 3.1.6**.

Anhand der untersuchten Beispiele Desoxyribose und Ribose konnte so gezeigt werden, dass eine Manipulation der Kinetik der Mutarotationsreaktion durch den Einsatz von 2-Pyridon als Säure-Base-Katalysator, sowie eine Manipulation der Gleichgewichtslage durch gezielte terminale Schützung der Pentosen eine effektive Steigerung der Ausbeute der gefundenen *Knoevenagel*-Addition von geringen Ausbeuten (29% für Desoxyribose und 28% für Ribose) auf hohe Werte von bis zu 75 % unter ansonsten gleichbleibenden Bedingungen möglich ist. Dabei wird die beobachtete hohe *syn*-Selektivität der C-C-Bindungsbildung zwischen der Carbonylfunktion der Kohlenhydrate und des Acetessigester weder durch den zusätzlichen Katalysator, noch durch die gezielte Manipulation der Substrate beeinträchtigt. Dadurch kann das pyranoide Kettenverlängerungsprodukt von Desoxyribose mit interner *syn*-Konfiguration diastereomerenrein in Ausbeute von 75 % durch die terminale Schützung isoliert werden. Im Fall von Ribose können die beiden Additionsprodukte in gleichbleibender

Diastereoselektivität aber besserer Ausbeute von 42 %, im Vergleich zu einer Reaktion unter Katalyse von Hünig-Base, durch den Zusatz von 2-Pyridon erhalten werden. In diesem Fall wird das pyranoide *syn,syn*-Produkt als Hauptprodukt isoliert. Der Einsatz von 5-tritylierter Ribose unter Einsatz des Katalysatorsystems aus Hünig-Base und 2-Pyridon führt zwar zu einer weiteren Steigerung der Ausbeute von 42 auf 75 %, führt aber zu einer Inversion der internen Diastereoselektivität. Durch den Einsatz ungeschützter, bzw. gezielt manipulierter Ribose kann so unter ansonsten gleichbleibenden Reaktionsbedingungen die bevorzugte Ausbildung der relativen internen Konfiguration gesteuert werden.

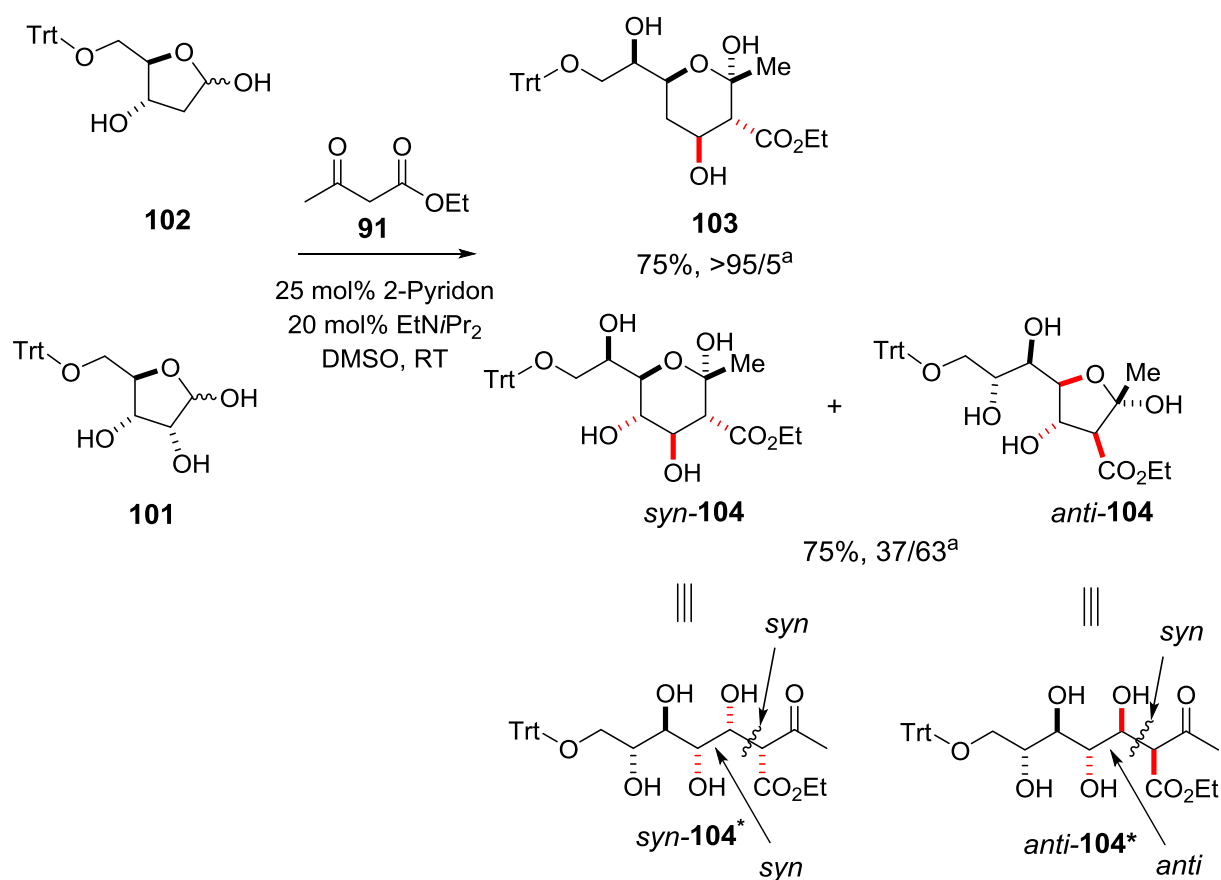


Abb. 26: Darstellung des Einsatzes der tritylierten Pentosen Desoxyribose und Ribose entwickelten Additionsreaktion.

^a: internes *syn/anti*-Verhältnis

3.1.4 Knoevenagel-Addition von β -Ketoestern an verschiedene ungeschützte Kohlenhydrate

Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Pentosen Ribose und Desoxyribose sollte die Anwendbarkeit der Methode auf Kohlenhydrate aus der Pentose- und Hexose-Reihe getestet werden. Hierbei sollte unter anderem der Einfluss der relativen Konfiguration der Kohlenhydrate auf das stereochemische Ergebnis der Addition untersucht werden. Um dabei die erhaltenen Ergebnisse unter Einsatz verschiedener Kohlenhydrate mit den Ergebnissen der Reaktionen mit Ribose ins Verhältnis zu setzen, wurden alle Pentosen sowohl ungeschützt¹³¹, als auch in ihrer 5-tritylierter Form¹⁴³ eingesetzt.

Die Ergebnisse der Umsetzung ungeschützter Kohlenhydrate unter Einsatz des Katalysatorsystems bestehend aus 2-Pyridon und Hünig-Base mit dem β -Ketoester Acetyllessigsäureethylester sind in **Abb. 27** und **Abb. 28** dargestellt. Wie in der Reaktion mit ungeschützter Ribose werden für alle eingesetzten Pentosen die kettenverlängerten Additionsprodukte als Mischungen aus zwei Diastereomeren erhalten. Die Ausbeuten liegen für alle eingesetzten Pentosen im niedrigen bis moderaten Bereich, wobei Desoxyribose (**98**), Ribose (**99**) und Lyxose (**105**) mit 38 - 45 % vergleichbare Werte liefern und in den Reaktionen mit Xylose (10 %) und Arabinose (25 %) signifikant geringere Ausbeuten der Produkte **106** und **107** erhalten werden.

Für alle Produkte wird die bereits bei Ribose und Desoxyribose beobachtete exzellente *syn*-Selektivität des C-C-Bindungsbildungsprozess beobachtet. Die Ausbildung einer externen *anti*-Konfiguration konnte dagegen in keinem Beispiel beobachtet werden.

Die jeweils erhaltenen Additionsprodukte der verschiedenen Pentosen variieren, wie die Produkte der Ribose, in ihrer relativen internen Konfiguration und der gebildeten Ringgröße des Ketals. Hierbei wird für alle vier Pentosen die Bildung des pyranoiden Additionsproduktes als Hauptprodukt beobachtet. Dieses wird aber unter Einsatz verschiedener Pentosen nicht wie im Beispiel der Ribose, ausgehend vom *syn,syn*-Additionsprodukt gebildet. Stattdessen kann eine asymmetrische Induktion durch die relative Konfiguration der Hydroxylgruppen an C2 und C3 konstatiert werden.

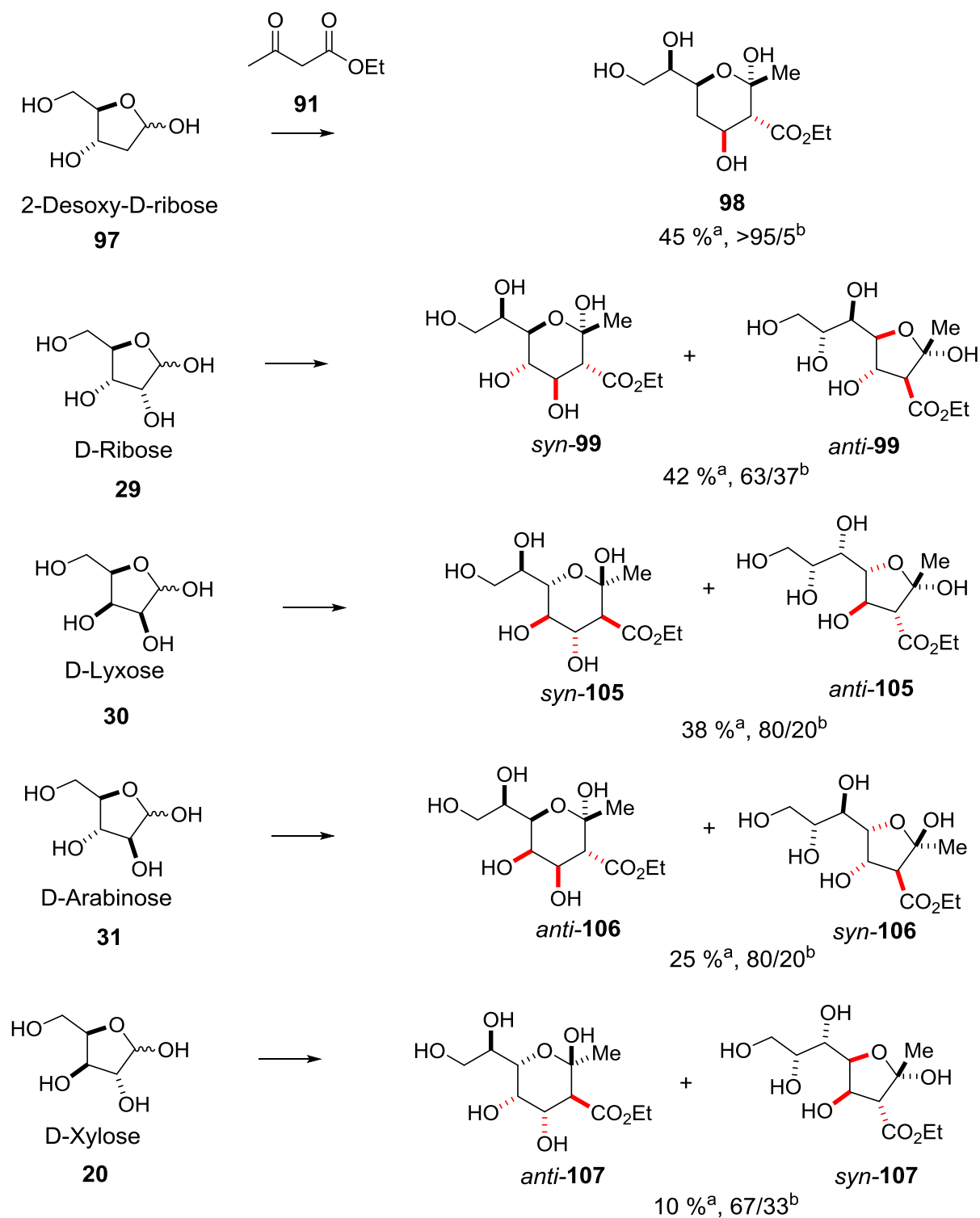


Abb. 27: Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen ungeschützten Pentosen in der Reaktion mit Acetessigsäureethylester.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Pentose, 1,2 Äq. Acetessigsäureethylester **91**, 20 mol% *i*Pr₂NEt, 25 mol% 2-Pyridon, DMSO, RT, 3 d.

^b: internes *syn/anti*-Verhältnis

Dadurch werden für die Pentosen Ribose **29** und Lyxose **30** mit einer *anti*-Konfiguration der zwei Hydroxylgruppen die pyranoiden *syn,syn*-Produkte *syn-99*, *syn-105* mit unterschiedlicher absoluter Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren als Hauptisomere erhalten. Für beide Beispiele werden vergleichbare Diastereoselektivitäten beobachtet.

Bei einer relativen *syn*-Konfiguration der 2- und 3-Hydroxylgruppen des eingesetzten Kohlenhydrates werden die pyranoiden Hauptprodukt *anti-106*, *anti-107* durch die Diastereomere mit relativer interner *anti*-Konfiguration gebildet. Dieser Fall trifft für Arabinose **31** und Xylose **20** zu. Ebenfalls im Gegensatz zu den Reaktionen mit 2,3-*anti* konfigurierten Kohlenhydraten, besitzen die furanoiden Nebenprodukte in diesen Beispielen eine relative interne *syn*-Konfiguration (*syn-106*, *syn-107*).

In Einklang mit den beschriebenen Ergebnissen stehen auch die Befunde, welche durch den Einsatz von Galactose **108**, Mannose **18** und Glucose **39** als Vertreter für Hexosen erhalten wurden. Auch bei diesen wird erfolgt die *syn*-selektive Reaktion unter Bildung zweier Diastereomere mit unterschiedlicher relativer interner Konfiguration. Glucose und Galactose, als Hexosen mit relativer *syn*-Konfiguration der α,β -Hydroxylgruppen liefern analoge stereochemische Ergebnisse wie Xylose und Arabinose. Dagegen führt die Addition mit Mannose als Substrat zur bevorzugten Bildung des *syn,syn*-konfigurierten pyranoiden Ketals, wie im Fall von Ribose und Lyxose. Die Ausbeuten liegen geringfügig unter denen für die Reaktionen mit Pentosen vergleichbarer α,β -Konfiguration, wobei Glucose mit 5% die geringste Ausbeute aller getesteten Kohlenhydrate liefert.

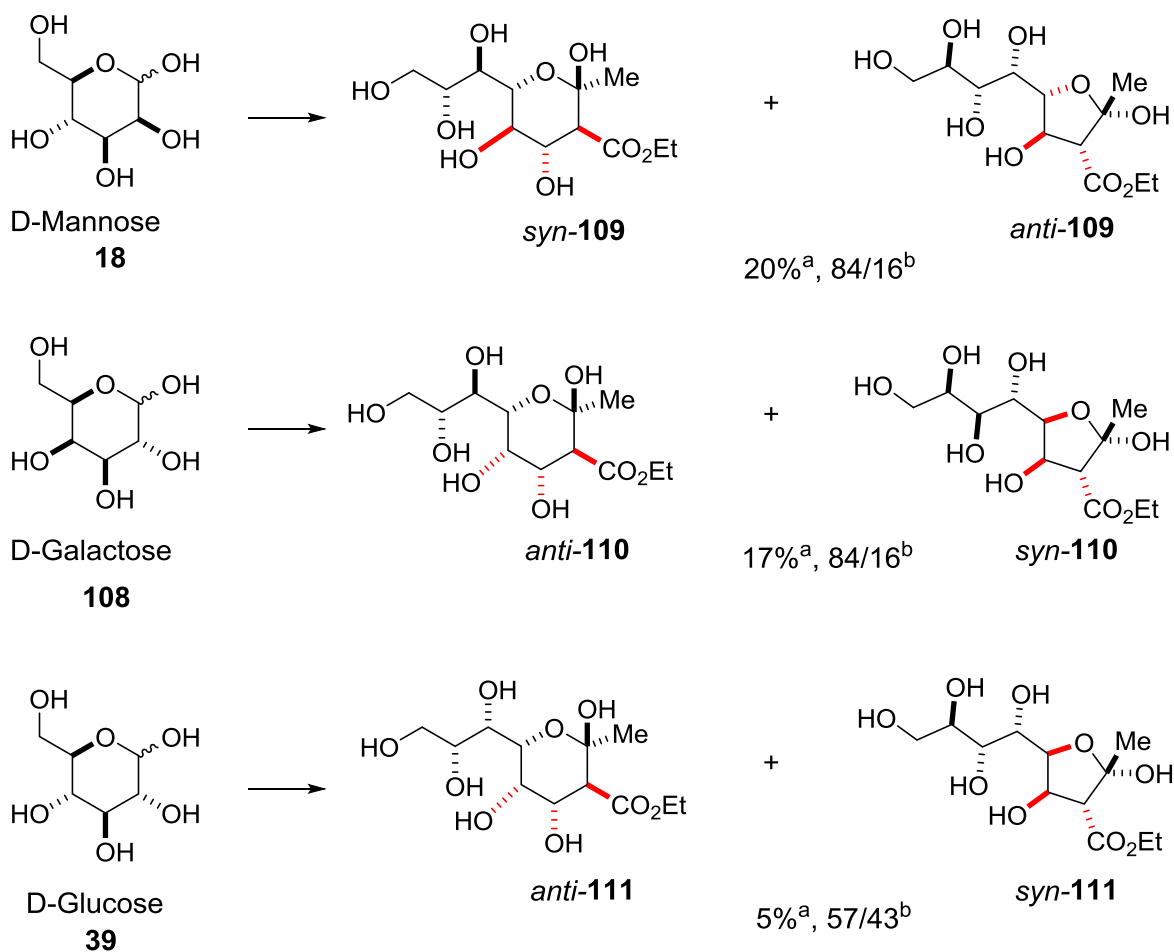


Abb. 28: Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen ungeschützten Hexosen in der Reaktion mit Acetessigsäureethylester.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Hexose, 1,2 Äq. Acetessigsäureethylester **91**, 20 mol% *i*Pr₂NEt, 25 mol% 2-Pyridon, DMSO, RT, 3 d.

^b: internes *syn/anti*-Verhältnis

Um die allgemeine Gültigkeit der Befunde aus den Experimenten mit tritylierter Ribose **101** und Desoxyribose **102** zu überprüfen, wurden ebenfalls die drei anderen 5-Trityl-Pentosen (**112-113**) mit Acetessigsäureethylester unter gleichbleibenden Bedingungen zur Reaktion gebracht.

Wie die Versuche mit Desoxyribose und Ribose zeigten, ließen sich auch für die anderen Pentosen durch die Entfernung der pyranoiden Acetalform aus dem Mutarotationsgleichgewicht die Ausbeuten signifikant steigern. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in **Abb. 29** illustriert. Während in den Fällen von Lyxose **115** und Arabinose **116** durch diese Manipulation eine Steigerung der Ausbeute um 10% verglichen mit den

Reaktionen unter Einsatz der ungeschützten Saccharide ergab, konnte die Ausbeute der Additionsprodukte **117** von Xylose um das Fünffache von 10% auf 52% gesteigert werden.

Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Inversion der Selektivität bezüglich der Ausbildung der internen Konfiguration bei gleichbleibend hoher *syn*-Selektivität der C-C-Bindungsbildung, welche in der *Knoevenagel*-Addition mit 5-Trityl-Ribose beobachtet wurde, für alle verwendeten Pentosen beobachtet werden kann.

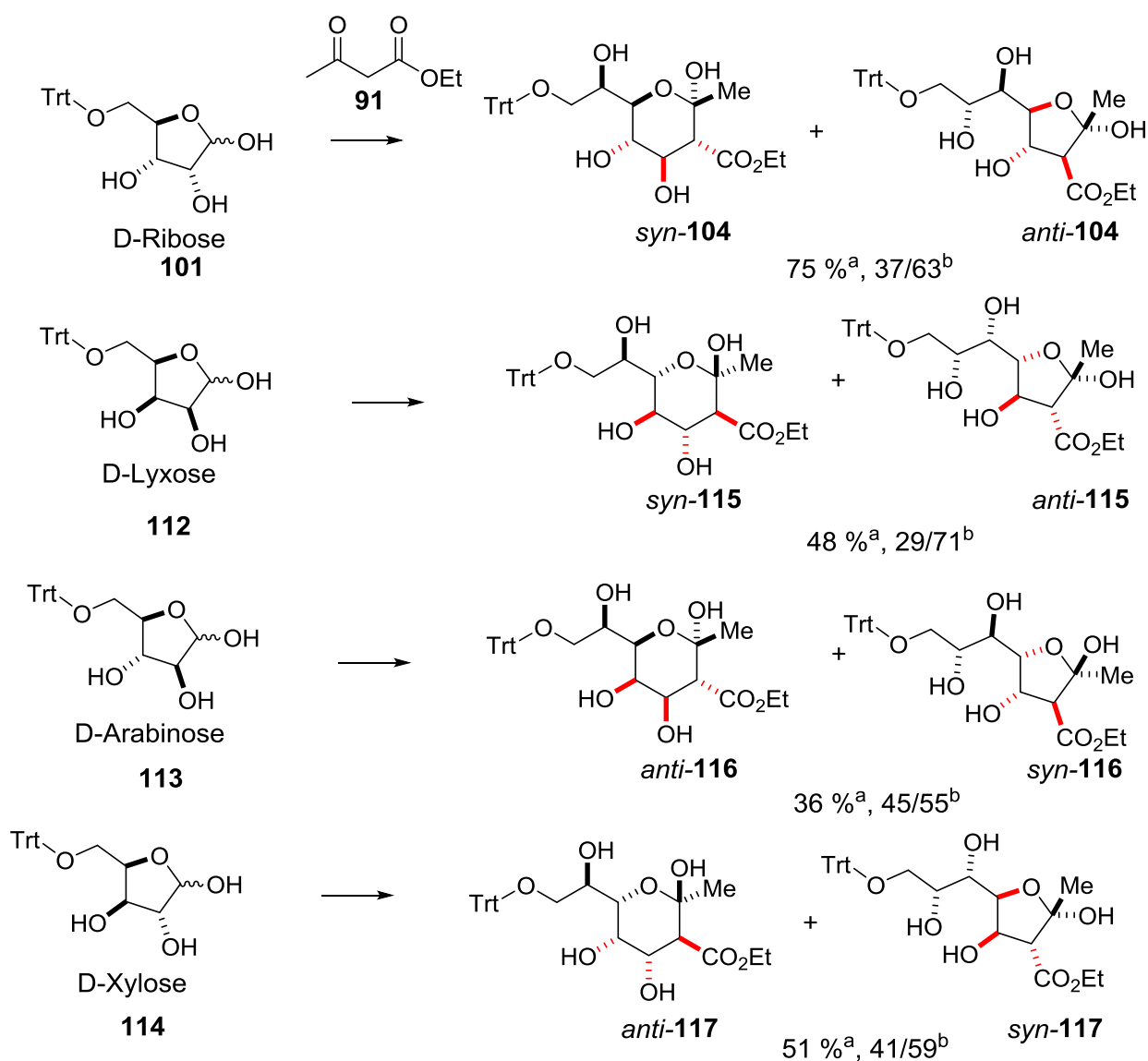


Abb. 29: Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen 5-tritylierten Pentosen in der Reaktion mit Acetessigsäureethylester.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. tritylierte Pentose, 1,2 Äq. **91**, 20 mol% *i*Pr₂NEt, 25 mol% 2-Pyridon, DMSO, RT, 1 d.

^b: internes *syn/anti*-Verhältnis

Für die Kohlenhydrate Ribose und Lyxose, welche in ihrer ungeschützten Form die Additionsprodukte mit relativer *syn,syn*-Konfiguration als Hauptprodukt lieferten, werden durch den Einsatz der tritylierten Analoga die korrespondierenden Produkte mit relativer *anti,syn*-Konfiguration *anti-104*, *anti-115* bevorzugt gebildet. Umgekehrt trifft diese Beobachtung auch auf Arabinose und Xylose zu, welche durch die Modifikation der kettenverlängerten Kohlenhydrate *syn-116*, *syn-117* mit relativer *syn,syn*-Konfiguration im Überschuss liefern.

Dieser Effekt wirkt in gleicher Weise auf die Bildung der Ringgröße der Ketale. Während in den Reaktionen mit ungeschützten Kohlenhydraten bevorzugt die pyranoiden Verlängerungsprodukte gebildet werden, werden für alle eingesetzten terminal tritylierten Kohlenhydrate mit Ausnahme von Desoxyribose die furanoiden Produkte als Hauptprodukte erhalten.

Durch die Reaktion mit Acetessigsäureethylester als Beispiel für einen β -Ketoester konnte so gezeigt werden, dass durch die gefundene *Knoevenagel*-Addition Kohlenhydrate verschiedener Konfiguration und Kettenlänge selektiv in die korrespondierenden kettenverlängerten Kohlenhydrate überführt werden können. Dabei werden die Additionsprodukte in allen Fällen in hoch *syn*-selektiven C-C-Bindungsknüpfungsschritten erhalten und variieren in der relativen internen Konfiguration. Zusätzlich wird eine asymmetrische Induktion durch die Konfiguration der eingesetzten Kohlenhydrate beobachtet. Unter Einsatz von ungeschützten Kohlenhydraten mit relativer *anti*-Konfiguration der α,β -Hydroxylgruppen werden hierbei die *syn,syn*-Additionsprodukte als Hauptprodukte, unter Einsatz solcher mit relativer *syn*-Konfiguration die *anti,syn*-Additionsprodukte bevorzugt erhalten. Die terminale Tritylierung der eingesetzten Pentosen in der Kettenverlängerungsreaktion bewirkt nicht nur eine signifikante Steigerung der Ausbeute um das bis zu Fünffache, sondern erlaubt die Kontrolle über die relative interne Konfiguration des Bindungsbildungsprozesses.

Die entwickelte Reaktionskaskade aus *Knoevenagel*-Addition und anschließender Ketalisierung ermöglicht die chemoselektive Synthese von hoch funktionalisierten kettenverlängerten Kohlenhydraten. Diese einfache und effiziente Strategie ist dabei auf ein breites Spektrum verschiedener Kohlenhydrate anwendbar. Hierbei konnte beobachtet werden, dass die Ausbildung der relativen internen Konfiguration der Stereozentren in den Kettenverlängerungsprodukten aus ungeschützten Substraten von der relativen Konfiguration der eingesetzten Kohlenhydrate abhängig. Allerdings werden alle erhaltenen Diastereomere durch einen hoch *syn*-selektiven C-C-Bindungsbildungsprozess erhalten. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass eine Steuerung der internen Diastereoselektivität durch eine effiziente und präparativ einfache Manipulation der Substrate möglich ist.

3.1.5 Reaktion ungeschützter Kohlenhydrate mit verschiedenen β -Ketoestern

In einer weiteren Serie von Experimenten sollte die Anwendbarkeit der entwickelten Kettenverlängerungsreaktion auf verschiedene β -Ketoester als En-Komponente getestet werden. Für diese Reaktionen wurde Ribose als Testsubstrat ausgewählt.

Hierbei konnten analog für die Reaktionen mit Acetessigsäureethylester die durch *Knoevenagel*-Addition verlängerten Kohlenhydrate als zyklische Hemiketale isoliert werden. Die in dieser Serie verwendeten Substrate, sowie die Produkte der β -Ketoester mit Substituenten verschiedener elektronischer und sterischer Eigenschaften sind in **Abb. 30** dargestellt.

Durch den Einsatz von Substraten mit steigendem sterischen Anspruch der Substituenten konnte dabei beobachtet werden, dass die Ausbeute der Additionsprodukte mit steigendem Anspruch sinkt. Zu beobachten ist dies am besten an den Produkten der β -Ketoester mit aliphatischen Substituenten. Während mit dem Acetessigester **91** unter optimierten Reaktionsbedingungen eine Ausbeute von 45% für das Produkt **99** erreicht werden können, werden die Produkte **123** und **124** bei welchen die Methylgruppe durch Ethyl- **118** bzw. Propylreste **119** ersetzt ist, nur in Ausbeuten von 22% und 16% isoliert. Mit dem sterisch anspruchsvollen β -Ketoester 4-Methyl-3-oxovalersäuremethylester **120** wird das Diastereomerengemisch **125** nur in einer Ausbeute von 10% isoliert. Eine Ausnahme von dem beschriebenen Trend bildet die Verwendung von 4-Nitro-Benzoylessigsäureethylester **126**. Bei diesem wird die, im Vergleich mit den übrigen Ketoestern, höchste Ausbeute des Diastereomerengemisches **127** von 35% erreicht. Dieser Umstand kann auf die erhöhte Enolaktivität durch die elektronegative Nitrogruppe in *para*-Stellung des Phenylrings zurückgeführt werden.

Analog zu den Veränderungen der Ausbeuten durch unterschiedliche Substituenten wird auch eine Beeinflussung der internen Diastereoselektivität der Additionsreaktion beobachtet. Hierbei kann konstatiert werden, dass durch den Einsatz von Ketoestern mit einer unverzweigten Kohlenstoffkettenverlängerung (**118**, **119**) Distereoselektivitäten beobachtet werden, welche mit denen unter Verwendung des Acetessigsäureesters vergleichbar sind. Dagegen wird durch den Einsatz der β -Ketoester mit sterisch anspruchsvolleren Substituenten, wie **121** und **122** eine Steigerung der Diastereoselektivität in Richtung der pyranoiden *syn,syn*-Produkte erreicht. Eine Ausnahme von dem beobachteten Trend bilden die isolierten Additionsprodukte des 4-Methyl-3-oxovalersäuremethylesters **120**.

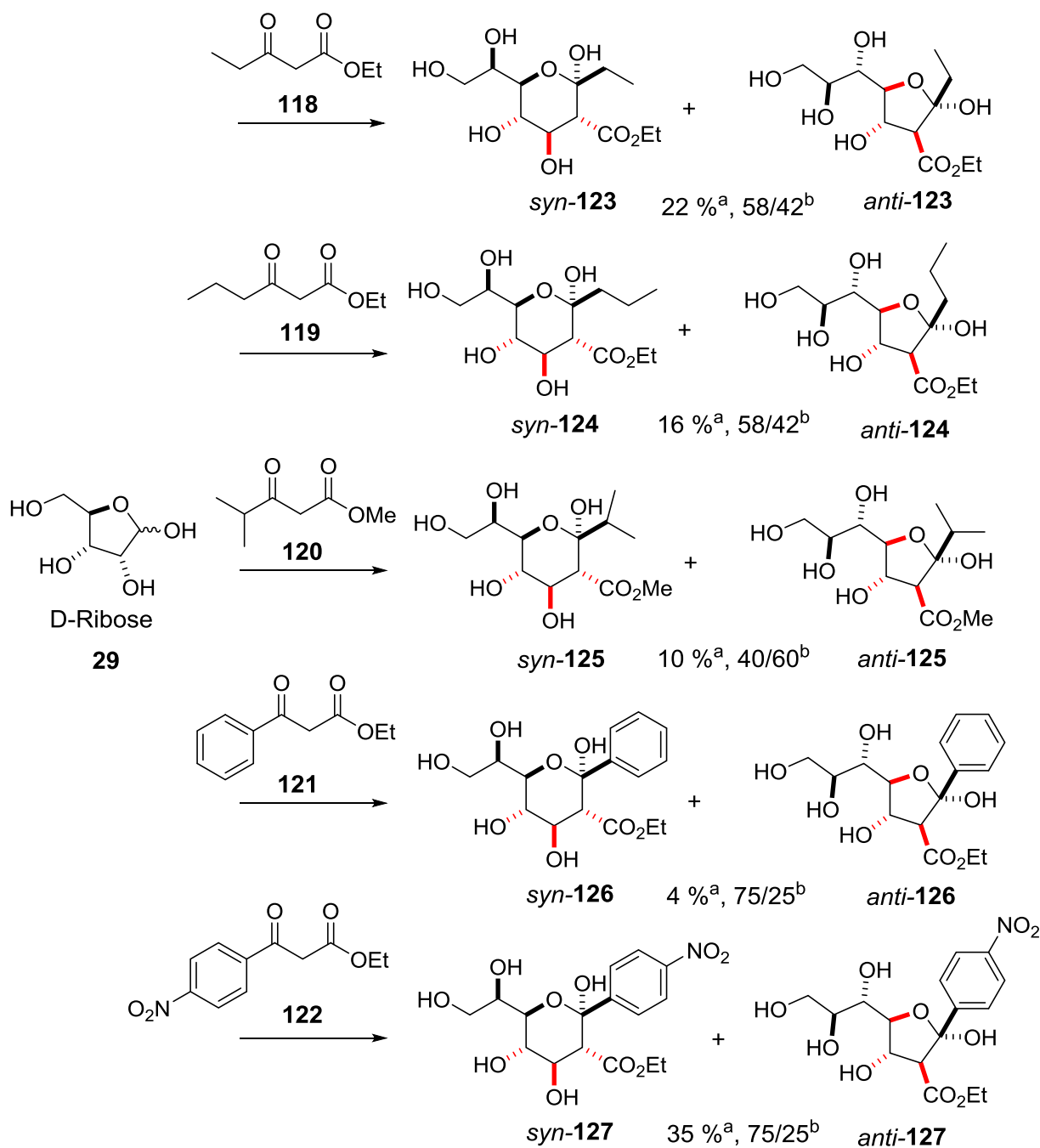


Abb. 30: Vergleich der Ergebnisse der Kaskadenreaktion zwischen Ribose und verschiedenen β -Ketoestern.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Ribose **29**, 1,2 Äq. β -Ketoester, 20 mol% *i*Pr₂NEt, 25 mol% 2-Pyridon, DMSO, RT, 3 d.

^b: internes *syn/anti*-Verhältnis

Während folgend den Beobachtungen für die anderen β -Ketoester durch die Verzweigung neben der Ketofunktion eine hohe Selektivität zugunsten des *syn,syn*-Produktes zu erwarten ist, wird das furanoide Additionsprodukt *anti*-**125** mit interner *anti*-Konfiguration als Hauptisomer erhalten. Dieser Sonderfall kann auf eine Destabilisierung des pyranoiden Ketals zurückgeführt werden, was das Eintreten von Folgereaktionen oder Retro-Additionen begünstigen könnte.

3.1.6 Modell zur Erklärung der Chemo- und Stereoselektivität

Wie durch die Ergebnisse der Kaskadenreaktion an Kohlenhydraten beobachtet werden konnte, ist der Additionsschritt des β -Ketoesters an die Aldehydfunktion der Kohlenhydrate hoch *syn*-selektiv. Allerdings hängt die interne Stereoselektivität, sowie die bevorzugte Einbeziehung der β - oder γ -Hydroxylgruppe des eingesetzten Kohlenhydrates im Ketalbildungsschritt von der Konfiguration des Saccharides und dem Vorhandensein von Schutzgruppen an der terminalen Hydroxylgruppe ab. Ein stereochemischer Einfluss durch die eingesetzten Katalysatoren kann für den betrachteten Prozess ausgeschlossen werden, da weder 2-Pyridon, noch EtNiPr_2 Stereozentren besitzen, welche eine bevorzugte Annäherung der Substrate im Bindungsbildungsschritt beeinflussen könnten und der Einsatz chiraler Aminbasen keine Änderung der Diastereoselektivität bewirken konnte.

Es kann daher von einer asymmetrischen Induktion durch die verwendeten Substrate ausgegangen werden.

Ausgehend von den verschiedenen konfigurationsabhängigen Beobachtungen kann ein Modell für den der Kaskade zugrunde liegenden Mechanismus entwickelt werden. Exemplarisch ist der angenommene Mechanismus in **Abb. 31** für die Reaktion mit Lyxose dargestellt.

Aufgrund der mangelnden Elektrophilie der Acetalspezies ist für die *Knoevenagel*-Addition das Vorliegen der offenkettigen Aldehydspezies des Kohlenhydrates nötig, wie bereits in den Experimenten zur Beeinflussung der Mutarotation beobachtet wurde. Wie in **Abb. 31** gezeigt, kann im Folgenden eine intramolekulare Stabilisierung der Aldehydspezies durch Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Hydroxylproton der α - oder β -Hydroxylgruppe erfolgen, wodurch ein Fünf- **VIII**, oder Sechsring **VII** entsteht. Diese beiden Formen des Kohlenhydrates stehen miteinander im Gleichgewicht. Im Beispiel von Lyxose ergibt sich dabei eine höhere thermodynamische Präferenz zur Bildung des Sechsringes **VII**, da alle Reste der Ring-Kohlenstoffatome äquatorial angeordnet werden können.

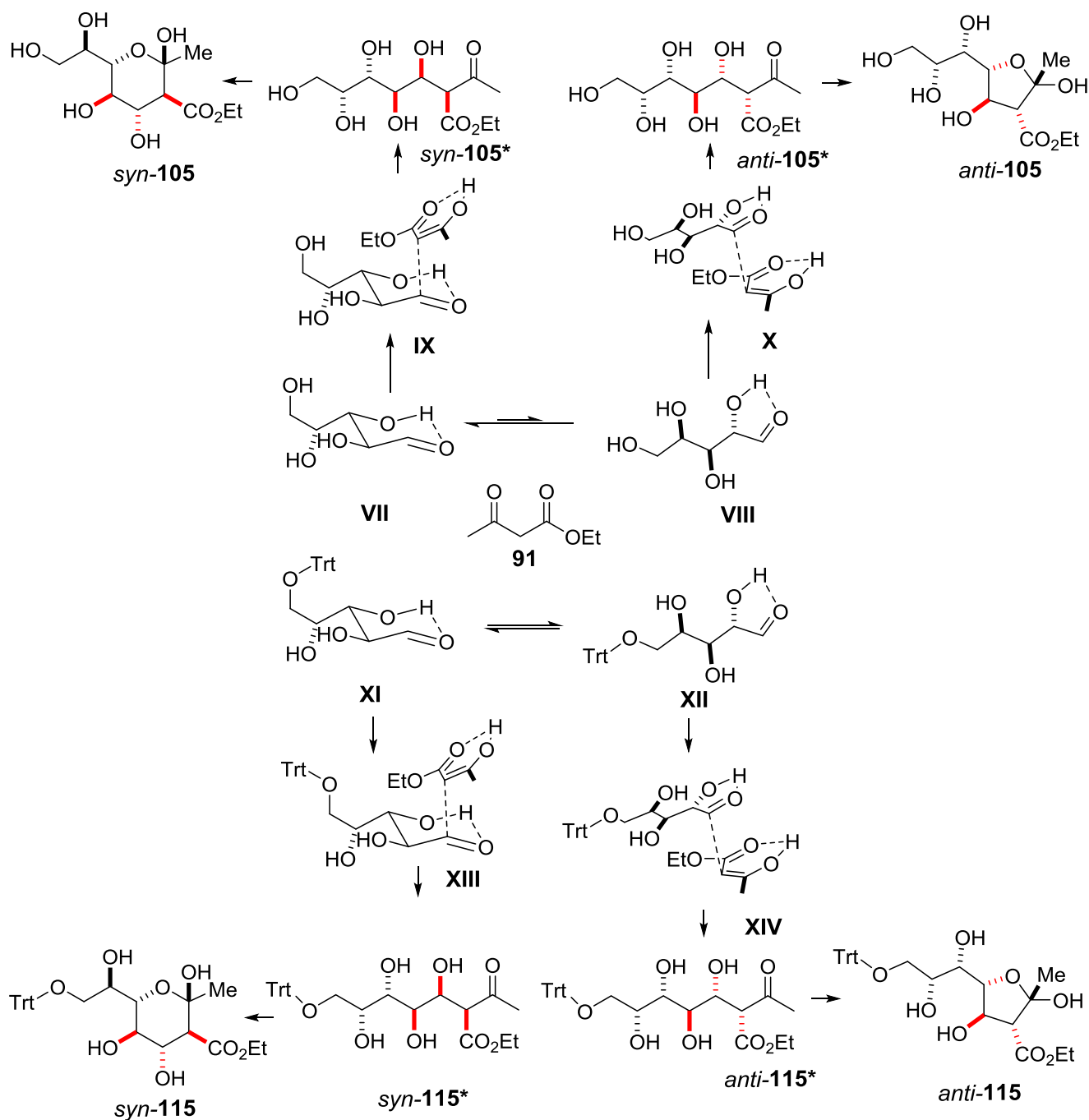


Abb. 31: Erklärung der unterschiedlichen erhaltenen Diastereoselektivitäten durch den Einsatz von ungeschützter und 5-tritylierter Lyxose.

* nicht isolierte Vorstufe der jeweiligen Produkte

Für den initialen Aldoladditionsschritt der Reaktionskaskade kann weiterhin das Vorliegen der, durch eine Wasserstoffbrücke stabilisierten, Z-Enolform des Acetessigsäureethylesters angenommen werden. Ferner kann nach Analyse der Konfiguration der Produkte festgestellt werden, dass die Reaktion zwischen Enolat und Aldehyd im Fall von Lyxose jeweils auf der *Si*-Seite beider Reaktionszentren verlaufen muss

(vgl. **IX**), um die Bildung des *syn,syn*-Produktes **syn-105** zu ermöglichen. Dagegen ist eine Reaktion auf der *Re*-Seite der Carbonylkomponente und der *Re*-Seite des Enols (vgl. **X**) für die Bildung des *anti,syn*-Produktes **anti-105** notwendig.

Aus den Betrachtungen kann geschlossen werden, dass durch die Anordnung der Hydroxylgruppe des α -Kohlenstoffatoms im Sechsring **IX** die Reaktion an der *Re*-Seite des Aldehyds behindert, in der Fünfringstruktur an der *Si*-Seite **X**. Durch die Reaktion dieser beiden Strukturen mit dem Enolat ergibt sich so die Entstehung der internen *syn*-Konfiguration für den Sechsring, die Bildung der internen *anti*-Konfiguration für den Fünfring. Durch die thermodynamische Präferenz und somit das verstärkte Vorliegen des Sechsrings gegenüber dem Fünfring im Fall von Lyxose, erfolgt die Addition des Enolats bevorzugt wie in **Abb. 31** oben gezeigt auf der *Si*-Seite des Aldehyds (vgl. **IX**). Dadurch ergibt sich die bevorzugte Bildung des internen *syn*-Produktes **syn-105**. Wird dagegen das tritylierte Kohlenhydrat **112** eingesetzt, bewirkt dies eine allgemeine sterische Abstoßung der Substituenten. Dies bedingt die Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Fünf- und Sechsring auf die Seite der fünfgliedrigen Spezies **XII**. Dadurch erfolgt auch die *Knoevenagel*-Reaktion bevorzugt aus diesem Intermediat **XIV** und somit auf der *Re*-Seite des Aldehyds. Daraus folgt im Gegensatz zum Einsatz des ungeschützten Substrats die Bildung des Produktes **anti-115** mit interner *anti*-Konfiguration als Hauptprodukt.

Für beide Substrate gilt allerdings gleichermaßen, dass die Addition mit sehr hoher *syn*-Selektivität bezüglich der neu gebildeten C-C-Bindung verläuft. Somit ergibt sich für die Umsetzung mit geschützter, wie auch ungeschützter Lyxose die Reaktion an der *Si*-Seite des Enols. Diese hohe Selektivität bezüglich der Reaktionsseiten der Enolkomponente lassen sich durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen den Sauerstoffatomen der Esterfunktion und den Hydroxylgruppen der Kohlenhydratkette erklären. Dieser Effekt gilt für alle eingesetzten Kohlenhydrate und bewirkt dadurch in allen Reaktionen die Anordnung der Esterfunktion des Dicarbonyls in Richtung der hydroxylierten Kohlenstoffkette des eingesetzten Saccharids.

Aufgrund der pseudo-enantiomeren Konfiguration der 2,3-Hydroxylgruppen der Ribose **29** im Vergleich zur Lyxose **30** können die für Lyxose in **Abb. 31** dargestellten stabilisierten Aldehydspezies in gespiegelter Form konstruiert werden. Dadurch ergibt sich ein Vergleichbares Bild der unterschiedlichen Selektivitäten der Reaktionen von ungeschützter- und tritylierter Ribose. Der einzige Unterschied besteht in dem Punkt, dass die *syn,syn*-Konfiguration des Produktes **syn-99** durch eine Reaktion auf der *Re*-Seite der Aldehydfunktion und der *Re*-Seite des Enols stattfinden muss, wogegen das analoge *anti,syn*-Produkt **anti-99** durch eine Reaktion an den *Si*-Seiten der Reaktionszentren gebildet wird.

Die abweichenden Selektivitäten in den Reaktionen mit den 2,3-*syn* konfigurierten Kohlenhydraten Arabinose **31** und Xylose **20** lassen sich auf dem gleichen Weg interpretieren. Allerdings kommt es in der postulierten Sechsringstruktur aufgrund der *syn*-Konfiguration der 2,3-Hydroxylgruppen zur axialen Anordnung der α -Hydroxylgruppe der Kohlenhydratkette, wie am Beispiel Arabinose in **Abb. 32** dargestellt. Dadurch wird im Vergleich zum Beispiel der Lyxose die *Si*-Seite der Aldehydfunktion sterisch abgeschirmt, wodurch die Addition des Enols auf der *Re*-Seite erfolgt (vgl. **XVII**). Da durch die präferierte Ausrichtung der Esterfunktion der Enolspezies in Richtung der hydroxylierten Kohlenstoffkette erfolgt, findet hier die Reaktion ebenfalls auf der *Re*-Seite statt. Das hervorgehende Produkt besitzt durch die sterische Abschirmung durch die α -Hydroxylfunktion im Sechsring **XVII** die interne *anti*-Konfiguration. Analoge Annahmen können für die Reaktion der Fünfringspezies **XVI** gemacht werden, wobei die *Si*, *Si*-Reaktion in diesem Fall zur Bildung des *syn,syn*-Produktes *syn*-**106** führt. Wie in **Abb. 32** dargestellt wird die Selektivität der Addition an Arabinose auf die gleiche Weise durch die Tritylierung beeinflusst wie die an Lyxose. Dadurch ergibt sich ebenfalls eine Inversion der Präferenz zur Ausbildung der relativen internen Konfiguration, was in den Fällen der Kohlenhydrate Xylose und Arabinose zur bevorzugten Bildung der furanoiden *syn,syn*-Produkte führt.

Die unterschiedliche Präferenz zur Bildung der pyranoiden- oder furanoiden Produkte durch die auf die *Knoevenagel*-Addition folgenden Ketalisierung kann auf die relative Konfiguration der Stereozentren der Produkte zurückgeführt werden. Dabei entsteht eine Konkurrenz zwischen thermodynamisch bevorzugter Bildung der pyranoiden Form und destabilisierenden 1,3-diaxialen Wechselwirkungen. Zur Veranschaulichung dieser Effekte sind die möglichen pyranoiden Formen der Additionsprodukte von Ribose **29** und Arabinose **31** in **Abb. 33** dargestellt. Da in den *syn,syn*-Produkten der Ribose *syn*-**99** und Lyxose *syn*-**105** alle sterisch anspruchsvollen Ringsubstituenten eine äquatoriale Position einnehmen können, wird die Bildung der Sechsringspezies bevorzugt. Dagegen führt die interne *anti*-Konfiguration des Nebenproduktes zur Ausbildung 1,2-diaxialer Wechselwirkungen in der pyranoiden Ketalform. Dadurch erfolgt ein Ausweichen auf die furanoide Ketalform (*anti*-**99**, *anti*-**105**). Ähnlich gestaltet sich die Ausbildung der Ketalspezies auch in den Fällen der Kohlenhydrate mit 2,3-*syn*-Konfiguration (**31**, **20**). Wie oben erläutert wird hier die bevorzugte Ausbildung der internen *anti*-Konfiguration beobachtet (*anti*-**106**, *anti*-**107**). Die Anordnung der

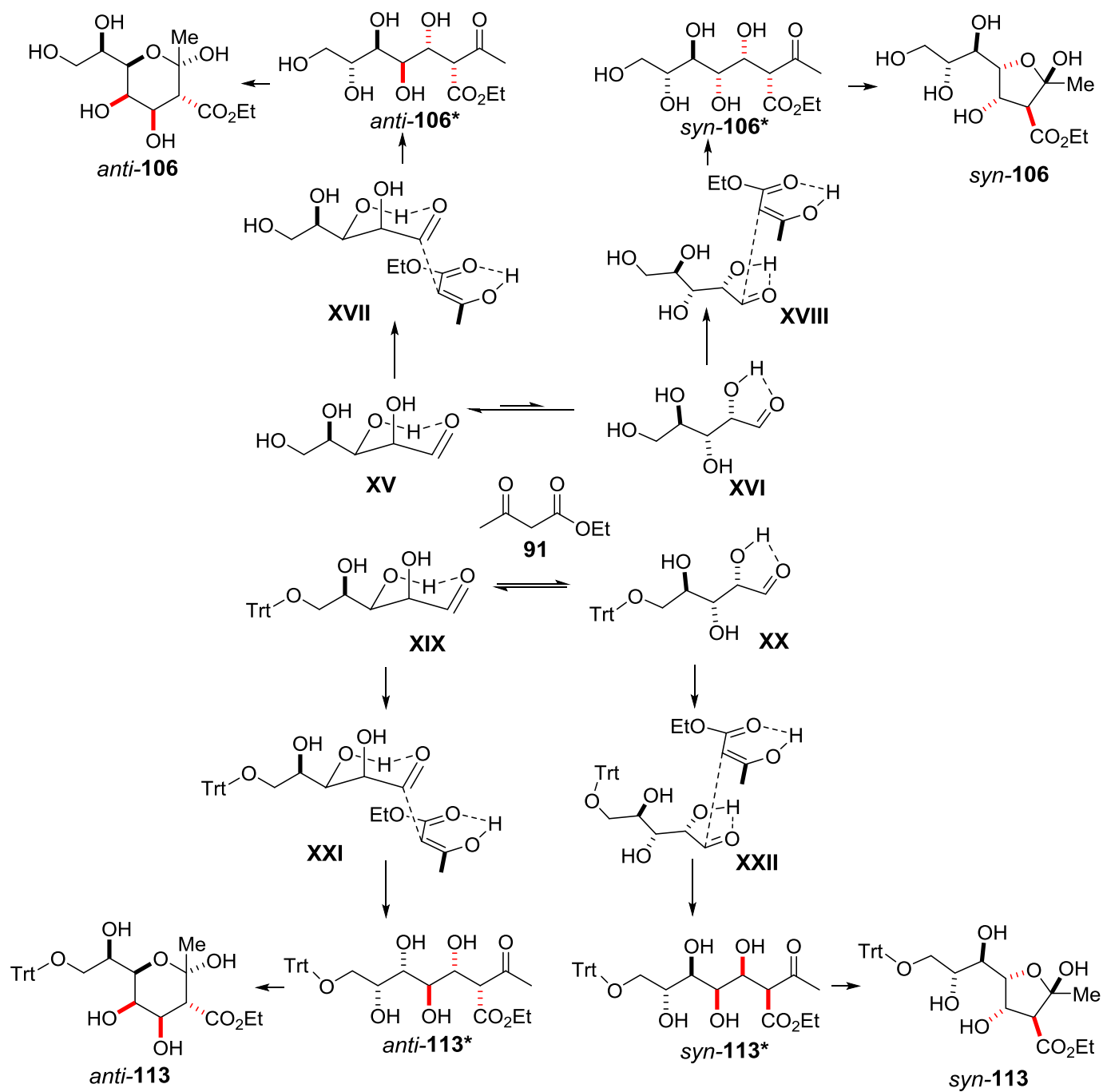


Abb. 32: Erklärung der unterschiedlichen erhaltenen Diastereoselektivitäten durch den Einsatz von ungeschützter und 5-tritylierter Arabinose.

* nicht isolierte Vorstufe der jeweiligen Produkte

Ringsubstituenten in der pyranoiden Form bedingt zwar eine schwache diaxiale Wechselwirkung, wie in **Abb. 33** ersichtlich wird, scheint thermodynamisch aber dennoch vor der furanoiden Ketalform bevorzugt zu sein. Analog zu den *anti,syn*-Produkten (*anti-99*, *anti-105*) der Kohlenhydrate mit 2,3-*anti*-Konfiguration ist die mögliche pyranoid Form der *syn,syn*-Produkte (*syn-106*, *syn-107*) der Kohlenhydrate mit 2,3-*syn*-Konfiguration durch diaxiale Wechselwirkungen destabilisiert. Dadurch wird auch in diesen Fällen die bevorzugte Bildung der furanoiden Ketalform beobachtet.

Zusätzlich zu der hohen Selektivität bei der Ausbildung der *syn* – konfigurierten C-C-Bindung wurde die Bildung von ausschließlich jeweils einem Anomer des pyranoiden- und furanoiden Hemiketals beobachtet. Auch nach längerer Zeit in Lösung wurde keine Epimerisierung des Hemiketals beobachtet. Dieser Umstand kann durch den anomeren Effekt erklärt werden. Hierbei kann das Auftreten von bevorzugt axial angeordneten elektronegativen Heteroatomen (in diesem Fall die Hydroxylgruppe) am anomeren Kohlenstoffatom eines zyklischen Acetals, bzw. Ketals durch die stabilisierende Wechselwirkung zwischen einem freien Elektronenpaar des Ringsauerstoffes und dem antibindenden σ^* -Orbital der Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung vorhergesagt werden.

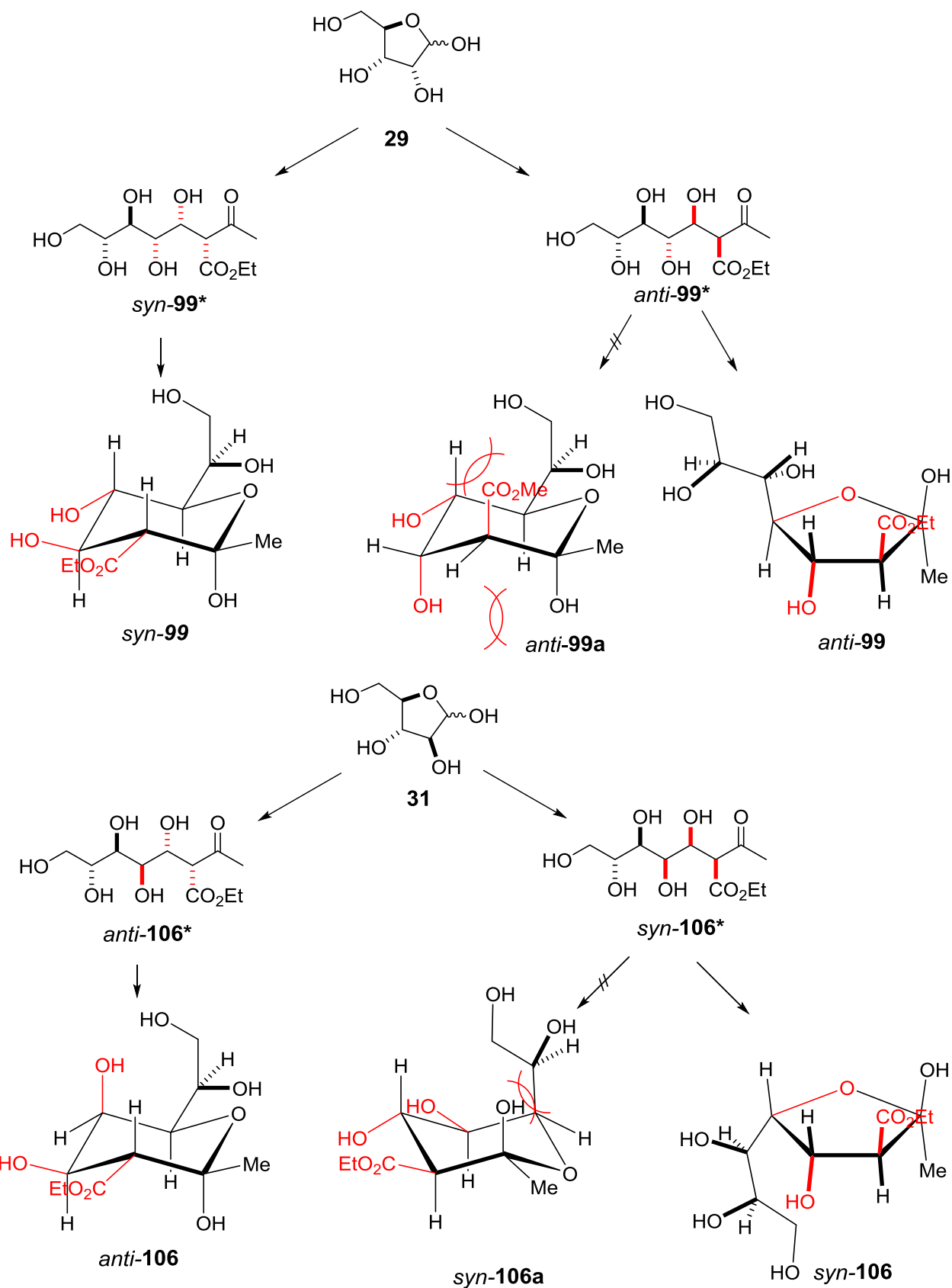


Abb. 33: Erklärung der erhaltenen Ringgrößen der verschiedenen Diastereomeren an den Beispielen der Produkte von Ribose und Arabinose.

3.1.7 Zusammenfassung

Ausgehend von bereits bekannten Konzepten zur Kohlenstoffkettenverlängerung von ungeschützten Kohlenhydraten durch Reaktion mit 1,3-Dicarbonylen, sowie Arbeiten zur *Knoevenageladdition* von β -Ketoestern an Aldehyde konnte ein neuer, organokatalysierter Zugangsweg zu hoch funktionalisierten kettenverlängerten Kohlenhydraten entwickelt werden. Die durch Amin-Basen katalysierte aus *Knoevenageladdition* und anschließender intramolekularer Ketalisierung zusammengesetzte Kaskadenreaktion verläuft unter Bildung zwei neuer Stereozentren und der Definition der Konfiguration des anomeren Zentrums der Kohlenhydrate. Dabei kann eine strikte *syn*-Selektivität des C-C-Bindungsbildungsprozesses und eine Korrelation der relativen internen Stereoselektivität mit der relativen Konfiguration der 2,3-Hydroxylgruppen der eingesetzten Kohlenhydrate konstatiert werden.

Zudem besticht dieses neue synthetische Werkzeug nicht nur durch die einfachen präparativen Bedingungen, sondern auch durch ihre breite Anwendbarkeit auf eine große Zahl verschiedener Monosaccharide. Somit kann ein breites Spektrum dieser chiralen, physiologisch bedeutenden Aldehyde unabhängig von der Konfiguration und der Vielzahl vorhandener Hydroxylgruppen in einer Ein-Topf-Reaktion in C-kettenverlängerte verzweigte Ketoaldonsäurederivate überführt werden.

Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass ein gezieltes Eingreifen in das Mutarotationsgleichgewicht der Kohlenhydrate durch Säure-Base-Katalysatoren bei gleichbleibend hoher Diastereoselektivität zu einer drastischen Ausbeutesteigerung führt. Eine Verstärkung dieses Effektes konnte zusätzlich durch eine einfache, selektive Schützung der terminalen Hydroxylgruppe von Pentosen durch Tritylierung erreicht werden.

Dieser gezielte Eingriff in das Mutarotationsgleichgewicht ermöglicht dabei nicht nur eine Steigerung der Ausbeute um das bis zu Fünffache, sondern erlaubt zudem die direkte Steuerung der internen Stereoselektivität der Reaktionskaskade. Somit wird unabhängig von der relativen Konfiguration der Kohlenhydrate die Einstellung der absoluten Konfiguration des ehemaligen anomeren Zentrums bei unangetasteter hoher *syn*-Selektivität des C-C-Bindungsbildungsschrittes ermöglicht.

Der vorgestellte organokatalytische Zugangsweg zu kettenverlängerten Kohlenhydraten in ihrer furanoiden und pyranoiden Form aus ungeschützten Sacchariden stellt durch die Möglichkeit zur gezielten Einführung des Kohlenstoff-Rückgrades von einer Variation an β -Ketoestern unter Erhalt aller durch die Substrate eingeführten Funktionalitäten einen wertvollen Baustein für das Repertoire der synthetischen Methoden zur Verlängerung der Kohlenstoffkette von ungeschützten Kohlenhydraten dar.

3.2 Synthese von C-Glycosiden aus ungeschützten Kohlehydraten

In **Kapitel 1** konnte gezeigt werden, dass der Zusatz von 2-Pyridon **100** eine Steigerung der Ausbeute der *Knoevenagel*-Additionsreaktion an ungeschützten Kohlenhydraten bewirkt. Dieser Effekt wurde auf die Katalyse der Mutarotation der Saccharide durch den Säure-Base-Katalysator zurückgeführt. Für weitere Optimierungsarbeiten für die Steigerung der Ausbeute der kettenverlängerten Kohlenhydrate wurden natürlich vorkommende Aminosäuren als natürlich vorhandene Strukturen mit sowohl einer Carbonsäure, als auch einer basischen Aminfunktion als potentielle Katalysatoren in den Fokus gefasst.

Die Anwendung von Aminosäuren als Katalysatoren für Aldolprozesse ist in der Organokatalyse ein gut untersuchtes Konzept¹⁴⁴⁻¹⁴⁷. Die in der Synthese am weitesten untersuchte und in totalsynthetischen Anwendungen verbreitete Aminosäure ist dabei das Prolin^{129, 148}. Während allerdings die katalytische Wirkung von 2-Pyridon auf die Mutarotation ausschließlich auf Wasserstoffbrückenbindungen zurückgeführt wird, beruht die Aktivität von Prolin in Aldolreaktionen auf der Bildung von Enaminen mit enolisierbaren Aldehyden oder Ketonen. Der durch NMR-Experimente und theoretische Berechnungen bestätigte Aktivierungseffekt in Aldolprozessen wirkt daher in Aldolreaktionen nicht auf der Seite der Carbonylkomponente, wie 2-Pyridon im Fall der untersuchten *Knoevenagel*-Addition, sondern auf der Seite der Enolkomponente. Für die neu entwickelte Addition von β -Ketoestern an ungeschützte Kohlenhydrate sollte untersucht werden, ob durch den Einsatz von L-Prolin als natürlich vorkommender Säure-Base-Katalysator ähnlich wie 2-Pyridon durch Wasserstoffbrücken-Interaktionen einen produktiven Effekt auf die Mutarotation der eingesetzten ungeschützten Kohlenhydrate ausüben kann.

Die Substitution von 2-Pyridon in der Reaktion zwischen Ribose **29** und Acetessigsäureethylester **91** durch L-Prolin **128** unter ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen (vgl. **Abb. 34**) führt allerdings nicht zu den oben beschriebenen kettenverlängerten Kohlenhydraten, gebildet durch *Knoevenagel*-Addition und Ketalisierung. Stattdessen wird das bityklische, furanoide C-Glycosid **129** in guter Ausbeute von 36% isoliert¹⁴⁹. Das erhaltende kettenverlängerte Produkt, bei welchem durch die Bindungsknüpfung drei Stereozentren eingeführt wurden, wird zudem in strikt definierter α -anomerer Form als einzelnes Diastereomer isoliert.

In **Abb. 34** unten ist zur besseren Veranschaulichung das neue, bityklische Produkt in der 3-dimensionalen Form mit zur Beschreibung genutzter Nummerierung der Kohlenstoffatome dargestellt. Das C-Glycosid weist aufgrund der α -anomeren Konfiguration und der 2*R*-Konfiguration der Hydroxylgruppe der Ribose, welche in die Ketalisierung einbezogen

wird, eine deutliche Ausbildung einer *exo*- und einer *endo*-Seite auf. Auffällig ist hierbei, dass sowohl die Esterfunktion des Dicarbonyls an der 1'-Position, sowie die Hydroxylgruppe der Hemiketalfunktion 2' die *exo*-Position einnehmen und somit selektiv eine 1'*R*, 2'*S*-Konfiguration der neuen Stereozentren entsteht.

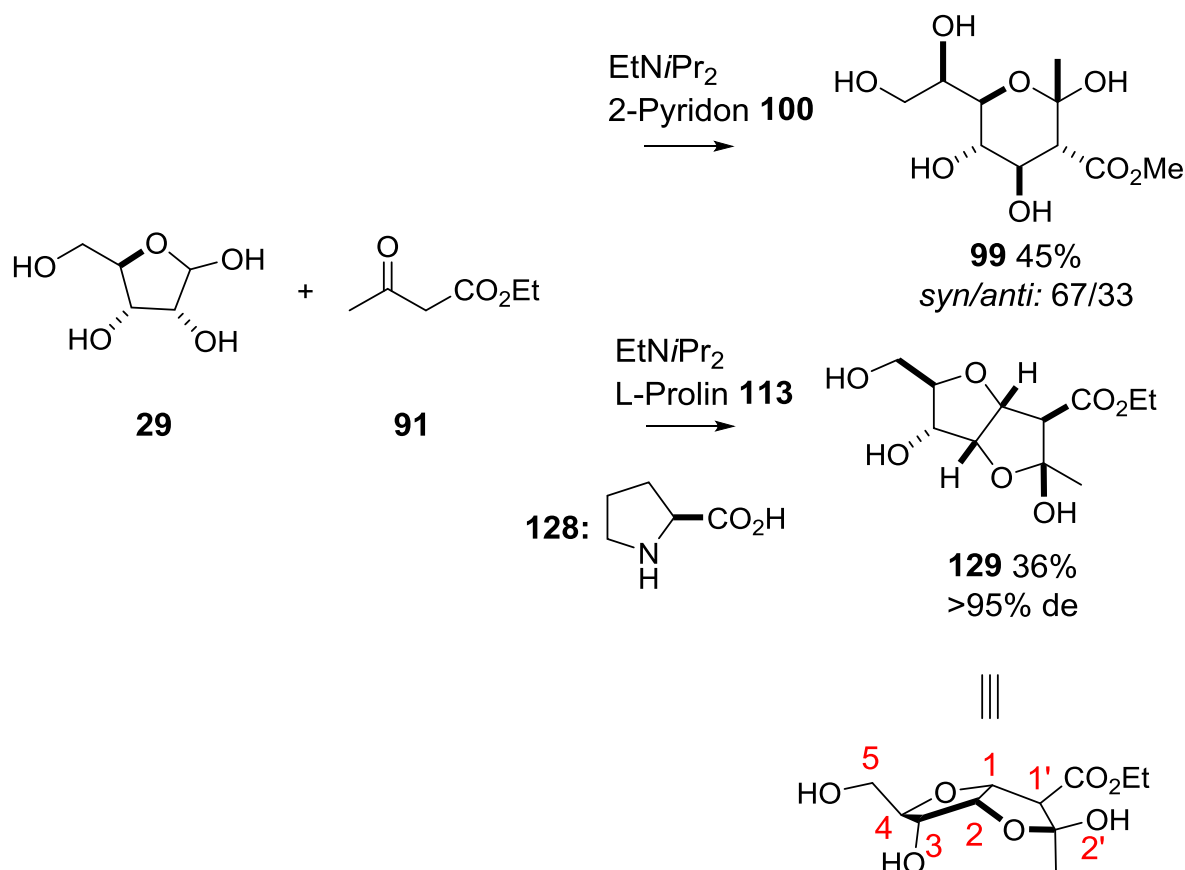


Abb. 34: Vergleich der Reaktionen von Ribose mit Acetessigsäureethylester unter Verwendung von 2-Pyridon (oben) als Katalysator und unter Verwendung von Prolin (unten).

Weitere Optimierungsarbeiten bezüglich der eingesetzten tertiären Aminbase ergaben, dass die Ausbeute durch die Verwendung basischerer Amine erhöht werden kann. Zusätzlich konnte konstatiert werden, dass die Ausbeute durch die Substitution des Acetessigsäureethylesters **91** gegen den äquivalenten Methylester **130** erhöht werden kann. Unter Zugabe von 10 mol% DBU in DMF als Lösungsmittel konnte so das Produkt **131** unabhängig von den Reaktionsparametern in diastereomerenreiner Form in einer Ausbeute von 67% isoliert werden (**Abb. 35**). Indem der Säure-Base-Katalysator variiert wurde, konnte durch die vermeidlich kleine Veränderung der Reaktionsbedingungen ein vollkommen neuer

Kaskadenmechanismus für die Reaktion zwischen ungeschützten Kohlenhydraten und Dicarboxylen eröffnet werden.

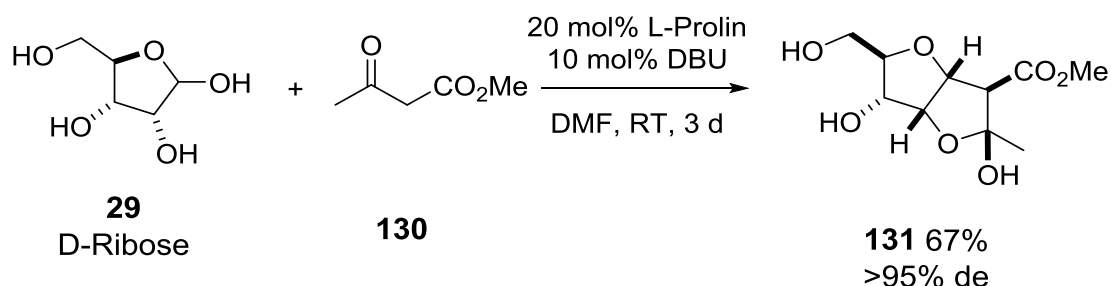


Abb. 35: Prolin-katalysierte Reaktion von Ribose und Acetessigsäuremethylester unter optimierten Bedingungen.

Anders als bei der Reaktion unter Einsatz von 2-Pyridon kann das gebildete Produkt nicht ausschließlich auf eine Additionsreaktion zwischen dem Carbonylkohlenstoff der Ribose und dem β -Ketoester zurückgeführt werden. Dagegen weist das C-kettenverlängerte Produkt bei Betrachtung des Kohlenstoffgerüsts Ähnlichkeiten mit den von Lubineau¹⁰⁷ beschriebenen C-Glycosiden auf. Das C-glycosidische Motiv wird dabei in einer Reaktionskaskade aus *Knoevenagel*-Addition und anschließender Oxa-Michael-Reaktion gebildet. Anders als in der *Lubineau*-Reaktion wird in dem beobachteten Prozess allerdings die selektive Definition der anomeren Position in α -Konfiguration statt in der β -Form konstatiert. Zusätzlich werden keine pyranoiden Produkte, wie unter *Lubineau*-Bedingungen isoliert, sondern das diastereomerenreine Produkt **131** ausschließlich in der furanoiden Form vorgefunden. Während unter den von *Lubineau* beschriebenen Bedingungen der Verlust einer Keto-Funktionalität durch eine *Retro-Aldol*-Reaktion (vgl. **Abb. 11** in **Kapitel 1.3.2**) mit der C-Glycosidbildung einhergeht, bleiben in der hier gefundenen Kaskade alle durch das Dicarboxyl eingeführten Funktionalitäten erhalten.

Die beiden Reaktionen mit ihren einzelnen Kaskaden-Zwischenstufen sind in **Abb. 36** vergleichend dargestellt.

Quasi orthogonal zur *Lubineau*-Reaktion wird durch die hier beschriebenen Bedingungen die hoch selektive Synthese von:

- a) α -anomeren statt β -anomeren,
- b) furanoiden statt pyranoiden C-Glycosiden
- c) ohne den Verlust von Funktionalitäten

in guten Ausbeuten möglich.

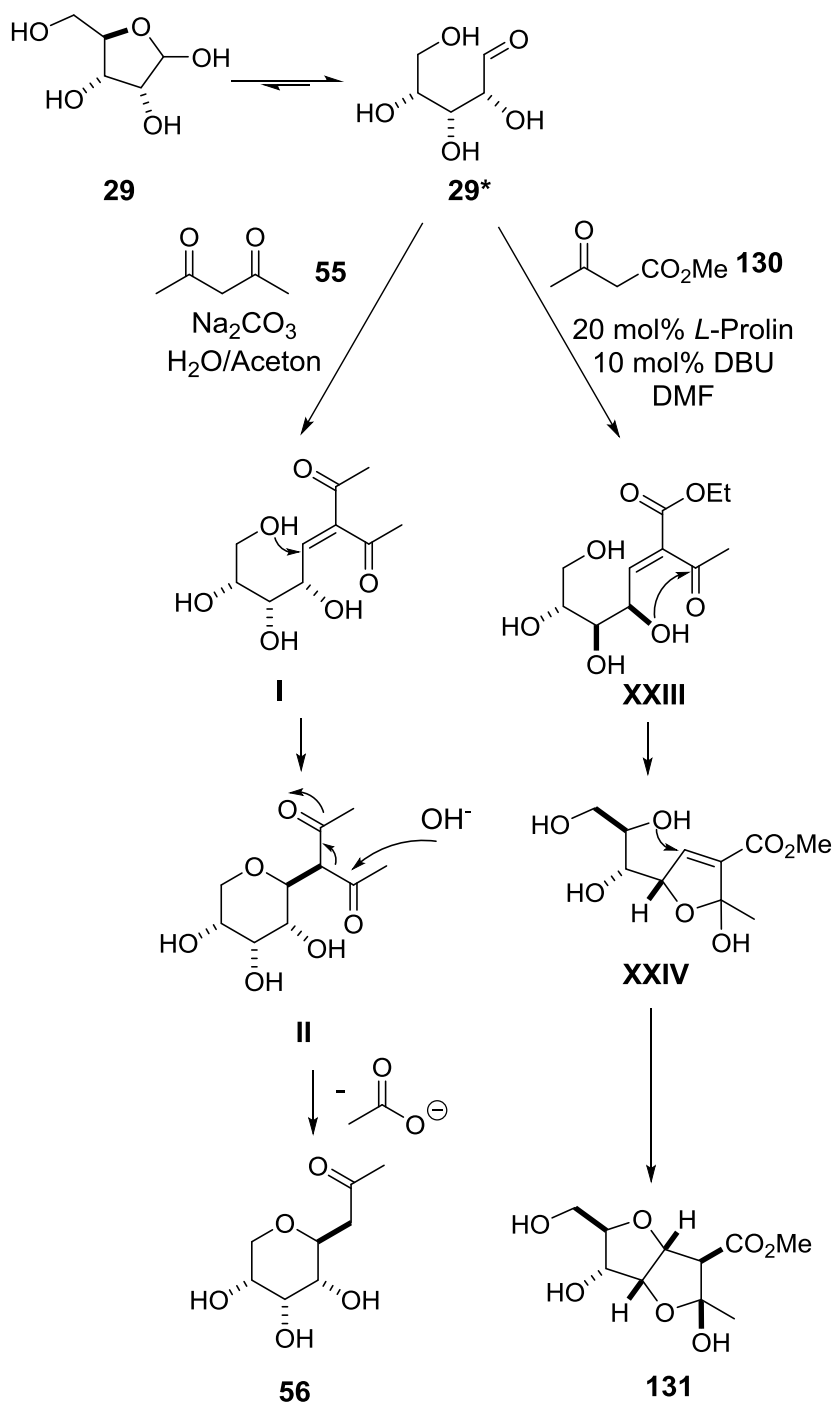


Abb. 36: Vergleich der entwickelten C-Glycosidierungsreaktion mit der durch Lubineau *et al.* entwickelten Reaktion.

3.2.1 Anwendung verschiedener β -Ketoester für die C-Glycosidierung

Mit den optimalen Reaktionsbedingungen sollte weiterhin die Anwendbarkeit dieser hoch diastereoselektiven, direkten C-Glycosidierung von Ribose mit Acetessigsäuremethylester auf weitere β -Ketoester untersucht werden. Um die Substratbreite der C-Glycoside vor Allem auf Substitutionsmuster mit naturanalogen Funktionalitäten zu erweitern, wurden vorwiegend

Sauerstoff-funktionalisierte 1.3-Dicarbonyle eingesetzt. Eine Übersicht über die verwendeten β -Ketoester ist in **Abb 37** gezeigt.

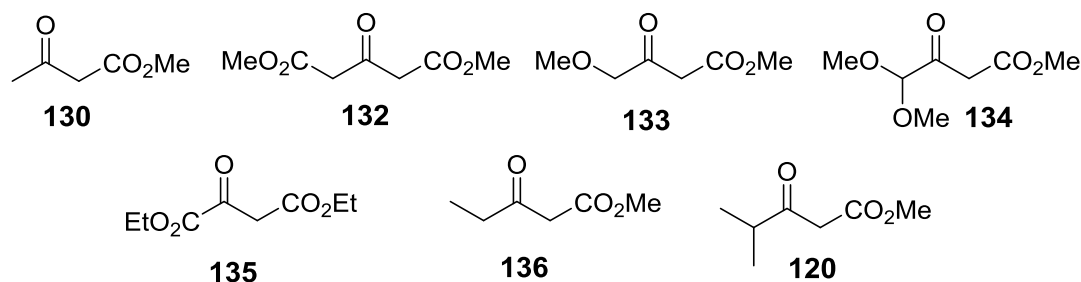


Abb. 37: β -Ketoester als Substrate für die C-Glycosidierung von Ribose.

Die Reaktion von Ribose mit verschiedenen β -Ketoestern führt, analog zu der Umsetzung von Acetessigsäuremethylester, unabhängig von der Substitution an der C3-Position zur hoch selektiven Bildung der korrespondierenden C-Glycoside¹⁴⁹. Dabei wird für jedes Beispiel die selektive Bildung des α -Anomers beobachtet (**Abb. 38**). Ferner erfolgt auch die Bildung der neu eingeführten Stereozentren an der C1' und C2' Position analog zur Verbindung **115** hoch stereoselektiv als 1'R, 2'S-Konfiguration, so dass in jedem Beispiel nur ein einziges Diastereomer erhalten wird. Die Ausbeuten der erhaltenen C-Glycoside reichen dabei von moderaten Werten für sterisch anspruchsvolle Substrate wie **134**, **135** und **120** bis zu sehr hohen Werten für die sterisch weniger anspruchsvollen Substrate **133**, **130**. Die höchste Ausbeute wird mit 86% hierbei unter Verwendung von Dimethyl-3-oxoglutarat **132** als Dicarbonyl erhalten.

Eine Ausnahme bildet die Reaktion von Ribose mit 4-Methyl-3-oxovalerat **120**. In diesem Beispiel wird ein untrennbares Produktgemisch aus dem gewünschten bityklischen C-Glycosid **142** und zweier offenkettigen Analoga *keto*-**142** erhalten. Dabei besitzt jedes der Produkte die α -Konfiguration am anomeren Zentrum. Dagegen unterscheiden sich die offenkettigen Ketone in der Konfiguration an der C1'-Position. Eine Erklärung dieses Phänomens könnte ein bestehendes Gleichgewicht zwischen den drei isolierten Produkten sein. Dabei destabilisiert der Elektronen schiebende Effekt zusammen mit dem sterisch anspruchsvollen Charakter des Isopropyl-Substituenten das vorliegende Ketal des Bityklus. Dadurch wird die Ringöffnung mit einhergehender Ketonbildung begünstigt. Durch das Vorliegen der Keton-Funktionalität zusammen mit der vorhandenen Ester-Funktion in β -Stellung wird eine hohe Azidität des verbleibenden Protons an der C1'-Position bewirkt. Die Möglichkeit zur Enolisierung der Seitenkette führt so zur Epimerisierung des Stereozentrums C1', wodurch die zwei beobachteten Ketonspezies im Gleichgewicht mit der Ketalspezies beobachtet werden.

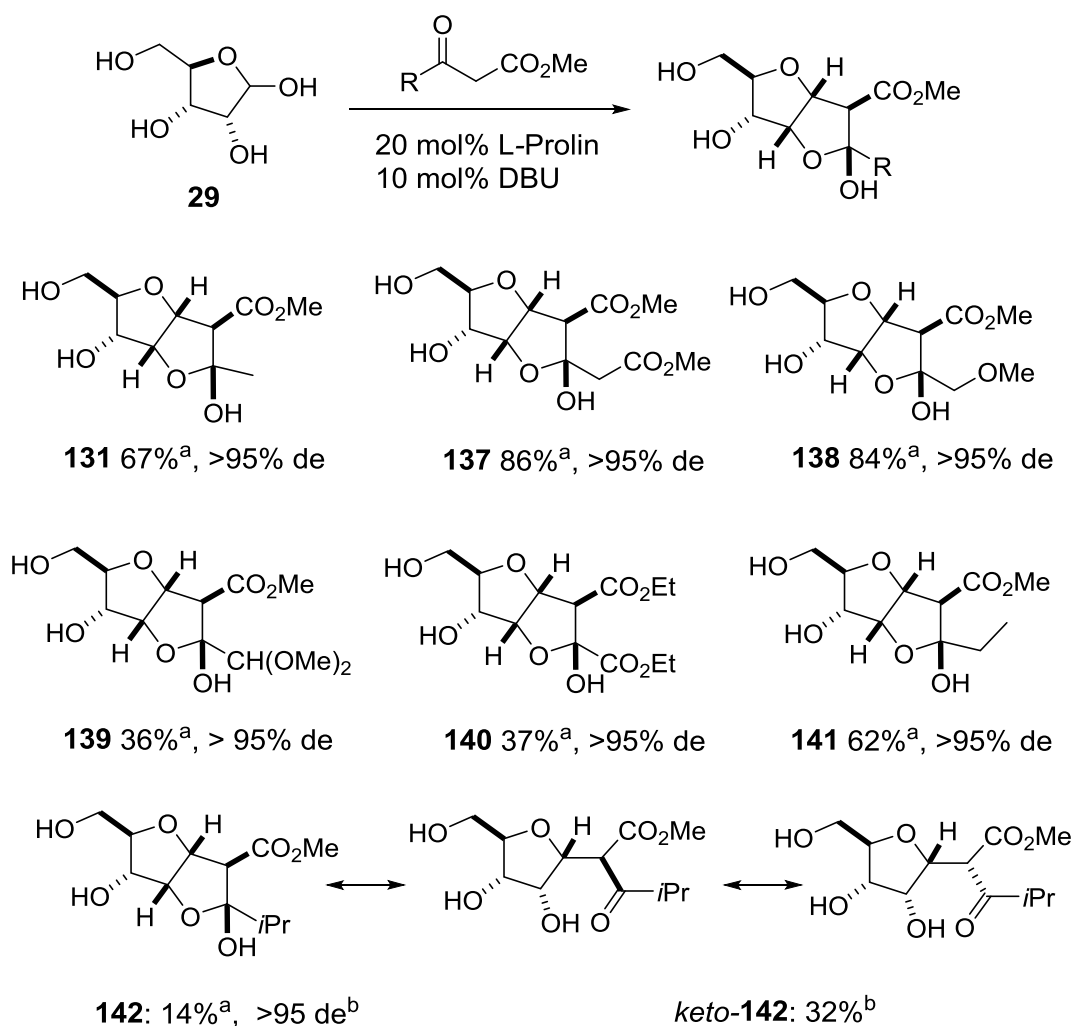


Abb. 38: Prolin-katalysierte C-Glycosidierung von Ribose mit verschiedenen β -Ketoestern.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Ribose **29**, 1,2 Äq. β -Ketoester, 20 mol% DBU, 25 mol% L-Prolin, DMSO, RT, 3 d.

^b: **142** und *keto*-**142** wurden als untrennbares Gemisch isoliert

Durch die Variation der eingesetzten Dicarbonyl konnte gezeigt werden, dass die entwickelte direkte C-Glycosidierung ungeschützter Kohlenhydrate mit einer großen Substratbreite von β -Ketoestern in moderaten bis exzellenten Ausbeuten durchgeführt werden kann. Die Toleranz der neuen Kaskadenreaktion gegenüber insbesondere Oxo-funktionalisierten Substraten macht sie zu einem wertvollen Werkzeug für die Synthese hoch funktionalisierter, naturanaloger Glycosidstrukturen. Dabei werden in den Reaktionen mit ungeschützter Ribose in jedem Fall die α -anomeren, furanoiden Produkte in diastereomerenreiner Form durch die Ein-Topf-Reaktion erhalten.

3.2.2 Direkte C-Glycosidierung verschiedener ungeschützter Kohlenhydrate

Nach der erfolgreichen Übertragung der selektiven Erweiterung der Kohlenstoffkette von Ribose von Acetessigester auf eine große Anzahl verschiedener Dicarbonyl, darunter eine Variation Oxo-funktionalisierter β -Ketoester, sollte die Anwendbarkeit der Methode auf weitere ungeschützte Kohlenhydrate erreicht werden.

Wie schon für den Test der Substratbreite der Kettenverlängerung unter *Knoevenagel*-Addition wurden sowohl Pentosen, als auch Hexosen als Substrate für die Kaskadenreaktion eingesetzt. Als 1,3-Dicarbonylkomponente wurde für diese Reaktionen Dimethyl-3-oxoglutarat **132** eingesetzt, da dieses in der Reihe der Ribose die höchsten Ausbeuten ermöglichte. Die Ergebnisse dieser Umsetzungen sind in **Abb. 39** dargestellt¹⁴⁹.

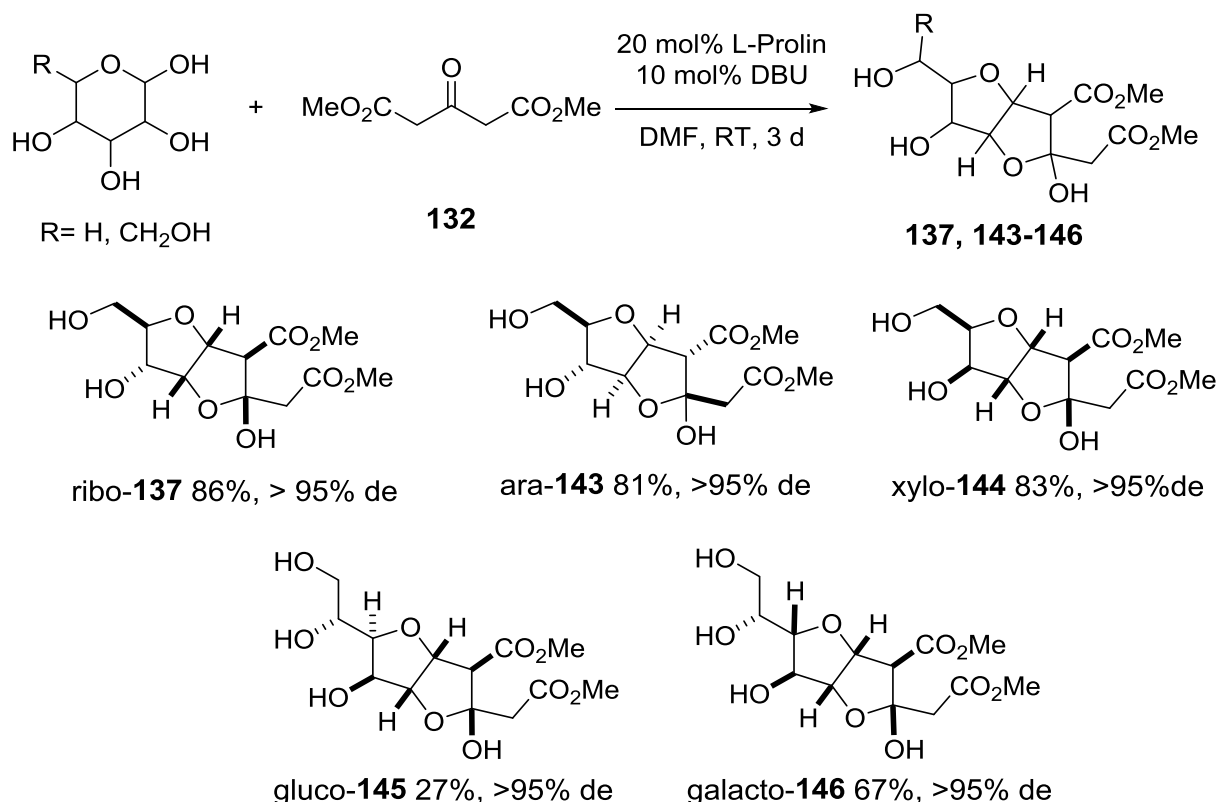


Abb. 39: Prolin-katalysierte C-Glycosidierung verschiedener Kohlenhydrate mit Dimethyl-3-oxoglutarat **132**.

Für alle eingesetzten Aldosen konnte dabei die gewünschte Kaskadenreaktion unter Bildung der für Ribose beschriebenen bizyklischen C-Glycoside beobachtet werden. In jedem Fall, sowohl unter Verwendung von Pentosen, wie auch unter Verwendung von Hexosen, werden in der Reaktion die korrespondierenden furanoiden Produkte in anomerenreiner Form

erhalten. Doch nicht für alle Beispiele wird, wie im Fall von Ribose beschrieben exklusiv das α -Anomer erhalten. Das furanoide α -Anomer wird analog zur Ribose (**137**) in guten bis sehr guten Ausbeuten unter Verwendung von Xylose (**144**), Galactose (**146**) und Glucose (**145**) erhalten. Unter Einsatz von Arabinose als ungeschütztem Kohlenhydrat wird dagegen ausschließlich das bityklische β -anomere Produkt **143** gebildet.

Während auch das neue Stereozentrum am C1'-Kohlenstoffzentrum, sowie das gebildete Ketal an C2' der Dicarbonylkette weisen, wie das C-Glycosid der Ribose, die 1'*R*, 2'*S*-Konfiguration auf. Dagegen erfolgt die Definition dieser zwei neuen Stereozentren im Produkt von Arabinose in pseudoenantiomerer Form als 1'*S*, 2'*R*-Konfiguration. So erfolgt eine komplette Inversion der Stereoselektivität der Produktbildung unter Verwendung von Arabinose.

Der Grund für diese Kontraste in der Diastereoselektivität zwischen Arabinose und den vier anderen Kohlenhydraten ist in der Konfiguration der C2-Hydroxylgruppe zu finden. Während Glucose, Galactose, Xylose und Ribose die Selbe absolute Konfiguration des C2-Kohlenstoffatoms aufweisen, wird in Arabinose die inverse Konfiguration vorgefunden. Die Konfigurationen der anderen Hydroxylgruppen der Kohlenhydratkette, sowohl absolut als auch relativ, nimmt offenbar keinen Einfluss auf das stereochemische Ergebnis der Reaktionskaskade, wie durch die anderen Beispiele der eingesetzten Aldosen gezeigt werden konnte. Daher kann konstatiert werden, dass die stereochemische Steuerung dieser komplexen Kaskadenreaktion nur von der Konfiguration der C2-Hydroxylgruppe des eingesetzten Kohlenhydrates abhängt. Während der konfigurative Ausgang der Kettenverlängerung unter *Knoevenagel*-Addition (**Kapitel 3.1**) von der relativen Konfiguration der Stereozentren an C2 und C3 der Kohlenhydratkette gesteuert wird, wird der Einfluss der Substrate auf die Konfiguration der hier beschriebenen C-Glycosidierung allein von der Konfiguration eines Stereozentrums bestimmt.

Durch den Einsatz verschiedener Pentosen und Hexosen als Substrate in der entwickelten Kaskadenreaktion konnte gezeigt werden, dass diese ein wertvolles Werkzeug für die direkte, hoch diastereoselektive Synthese von C-Glycosiden mit hoher Funktionalitätsdichte darstellt. Zudem kann die Stereoselektivität durch Kenntnis der Konfiguration des eingesetzten ungeschützten Kohlenhydrats definiert vorausgesagt werden.

3.2.3 Untersuchungen zum Kaskadenmechanismus

Wie bereits im Vergleich mit der verwandten *Lubineau*-Reaktion beschrieben wurde, verläuft die entwickelte C-Glycosidierung in einer komplexen Reaktionskaskade aus *Knoevenagel*-Kondensation, Ketalisierung und Oxa-Michael-Addition. Um allerdings genaue Einblicke in die Gründe für die definierte Diastereoselektivität der Reaktion zu gewinnen, sind genauere Untersuchungen zu der Rolle der einzelnen Komponenten des Katalysatorsystems (DBU und Prolin), der Natur des eingesetzten Dicarbonyls, sowie der Konfiguration der eingesetzten Kohlenhydrate nötig.

Aus den gesammelten Erkenntnissen der Experimente mit verschiedenen Dicarbonylen und vor allem mit Kohlenhydraten verschiedener Konfiguration können Rückschlüsse auf den Mechanismus der Reaktionskaskade gezogen werden.

Die Bildung unterschiedlicher Produkte in der Reaktion zwischen β -Ketoestern und ungeschützten Kohlenhydraten unter Katalyse von 2-Pyridon oder L-Prolin lässt verschiedene Aktivierungsmechanismen der Reaktionen vermuten. Indizien für diese können durch die Betrachtung der Natur der Katalysatoren gefunden werden. Während, wie bereits beschrieben, 2-Pyridon auf das Mutarotationsgleichgewicht der Kohlenhydrate durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen wirkt, ist die katalytische Wirkung von Prolin in Aldol-Prozessen auf die Ausbildung kovalenter Spezies zwischen der Enolkomponente und dem Katalysator zurückzuführen. Diese Annahmen konnten bereits durch extensive NMR-Experimente durch *Gschwind et al.*^{150, 151} und theoretische Studien, insbesondere durch *Houk et al.*^{152, 153}, bestätigt werden und mündeten in das Modell der Aktivierung von enolisierbaren Aldehyden oder Ketonen durch eine Enamin-Bildungen mit Prolin.

In NMR-Experimenten zur Untersuchung der Rolle von Prolin in der entdeckten Kaskadenreaktion konnte ein Zutreffen der etablierten Theorien nicht bestätigt werden. Stattdessen konnten Evidenzen für einen alternativen Aktivierungsweg der Reaktion zwischen 1,3-Dicarbonylen und Kohlenhydraten gefunden werden. Statt der Bildung von aktivierten, kovalenten Spezies der Enolkomponenten konnte durch die Anwendung der von *Gschwind* entwickelten Bedingungen zur Stabilisierung von Enaminspezies unter Zugabe von Aminbasen¹⁵⁴ eine Reaktion von Prolin mit der Kohlenhydratkomponente beobachtet werden. Hierzu wurden sowohl das Kohlenhydrat, Prolin und DBU in äquimolaren Verhältnissen in deuteriertem DMSO gelöst und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die NMR-Experimente zeigen eine deutliche Änderung der Komposition der Reaktionslösung im Vergleich zu Ribose. Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse zur Untersuchung der Komposition von Ribose in Lösung¹⁵⁵ weisen das Vorliegen von jeweils zwei Anomeren der

pyranoiden und furanoiden Halbacetalform nach. In den Experimenten unter äquimolarer Zusetzung von DBU und Prolin wird allerdings nicht das Vorliegen dieser Komposition beobachtet, sondern nur noch eine Kohlenhydrat-analoge Struktur gefunden. Bei dieser handelt es sich um das offenkettige Aminoacetal der Ribose und Prolin, wie in **Abb. 40** dargestellt ist. Diese Beobachtung legt nahe, dass die katalytische Wirkung von Prolin in dieser Reaktion auf einer kovalenten Interaktion mit dem eingesetzten Kohlenhydrat, statt in einer Wechselwirkung mit dem Dicarbonyl, beruht. Besondere Relevanz für die Aufklärung des Mechanismus bekommen die beobachteten Ergebnisse auch dadurch, dass diese unter Reaktionsanalogen Bedingungen gemacht wurden. Es musste für die NMR-Untersuchungen kein zusätzliches Stabilisierungsreagenz zugesetzt oder abweichende Reaktionstemperaturen eingestellt werden.

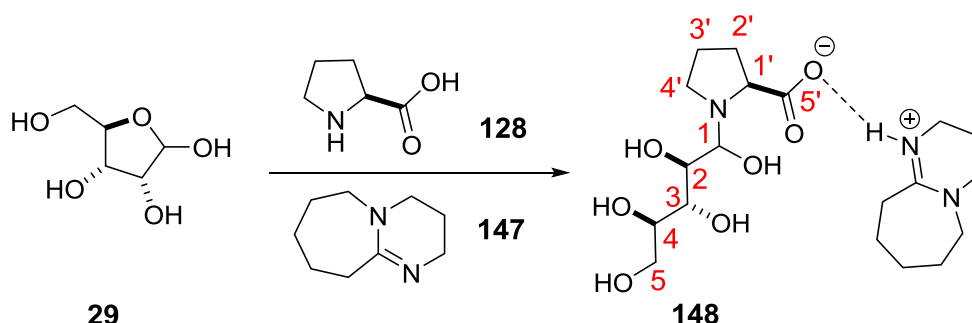


Abb. 40: Bildung der Aminoacetalspezies **148** aus Ribose und Prolin **128** durch den Zusatz von DBU.

In **Abb. 41** und **Abb. 42** ist das ^1H -, bzw. das APT-Spektrum der Spezies **148** gezeigt. Ein signifikantes Signal für die gezeigte Spezies ist das Duplett, welches bei einer Verschiebung 4,14 ppm gefunden wird. In Korrelationsspektren kann dieses dem Kohlenstoffsignal bei 86,1 ppm zugeordnet werden, was die Zuordnung zur anomeren Position 1 zulässt.

Die NMR-spektroskopisch nachgewiesene Aminoacetalspezies **148** kann hierbei als Vorläufer einer intermediär gebildeten Iminiumspezies **XXV** aus Prolin und Ribose fungieren. Dadurch wird die zyklische Halbacetalstruktur des Kohlenhydrats in eine offenkettige Form überführt, welche als stabiles, elektrophiles Derivat des Kohlenhydrats fungieren kann und als Reaktionspartner für den β -Ketoester in einer *Mannich*-analogen Reaktion^{144, 156} zur Verfügung steht. Das intermediär entstehende α -Hydroxylamin durchläuft im Folgenden eine Kondensation unter Abspaltung des Prolins, wodurch die ungesättigte Spezies **XXVI** entsteht und der Katalysator zurückgebildet wird (**Abb. 43**).

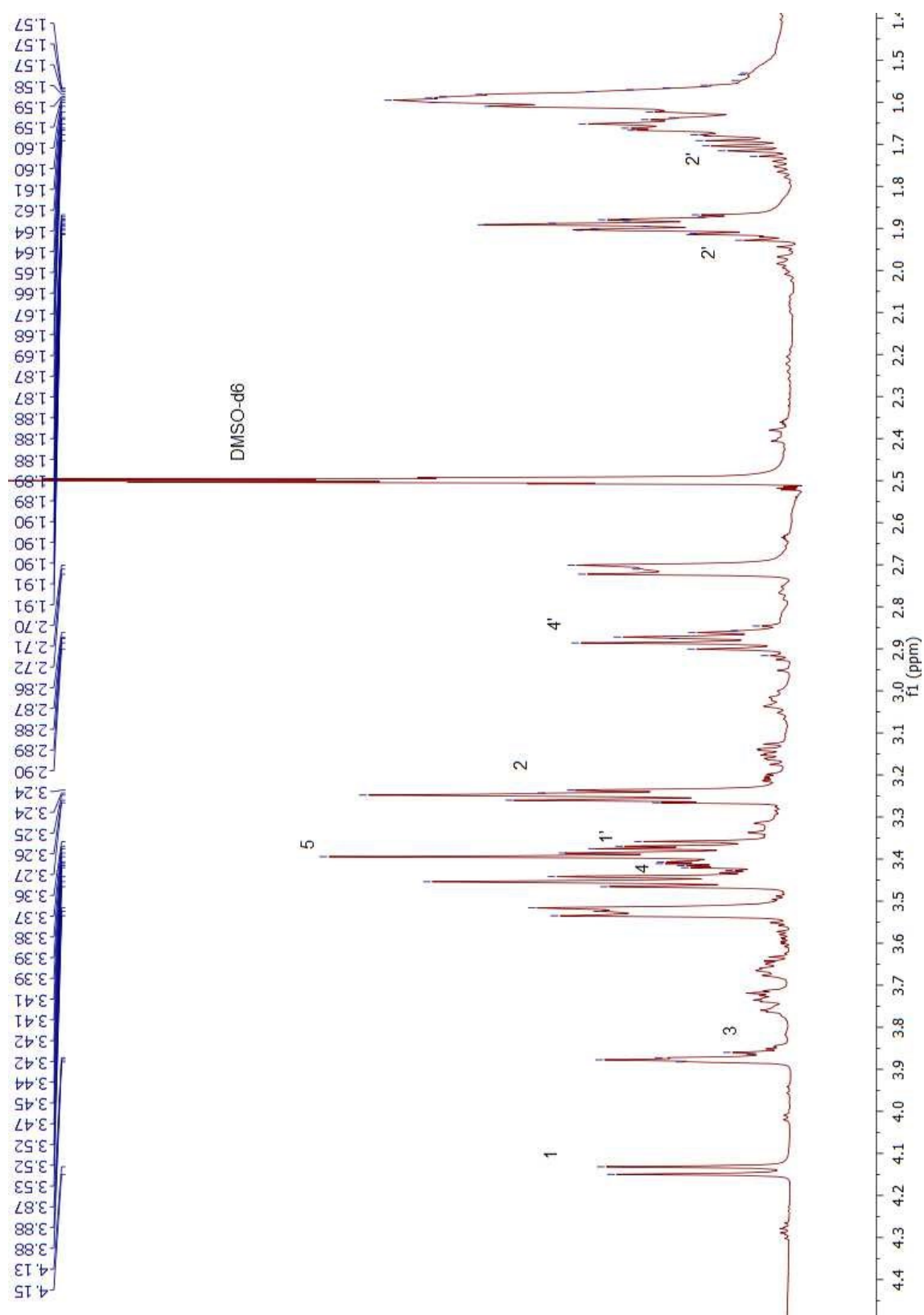


Abb. 41: ^1H -NMR des Produktes **148** aus der direkten Verfolgung des Reaktionsverlaufes im NMR-Rohr. Die nicht beschriebenen Signale werden durch DBU verursacht.

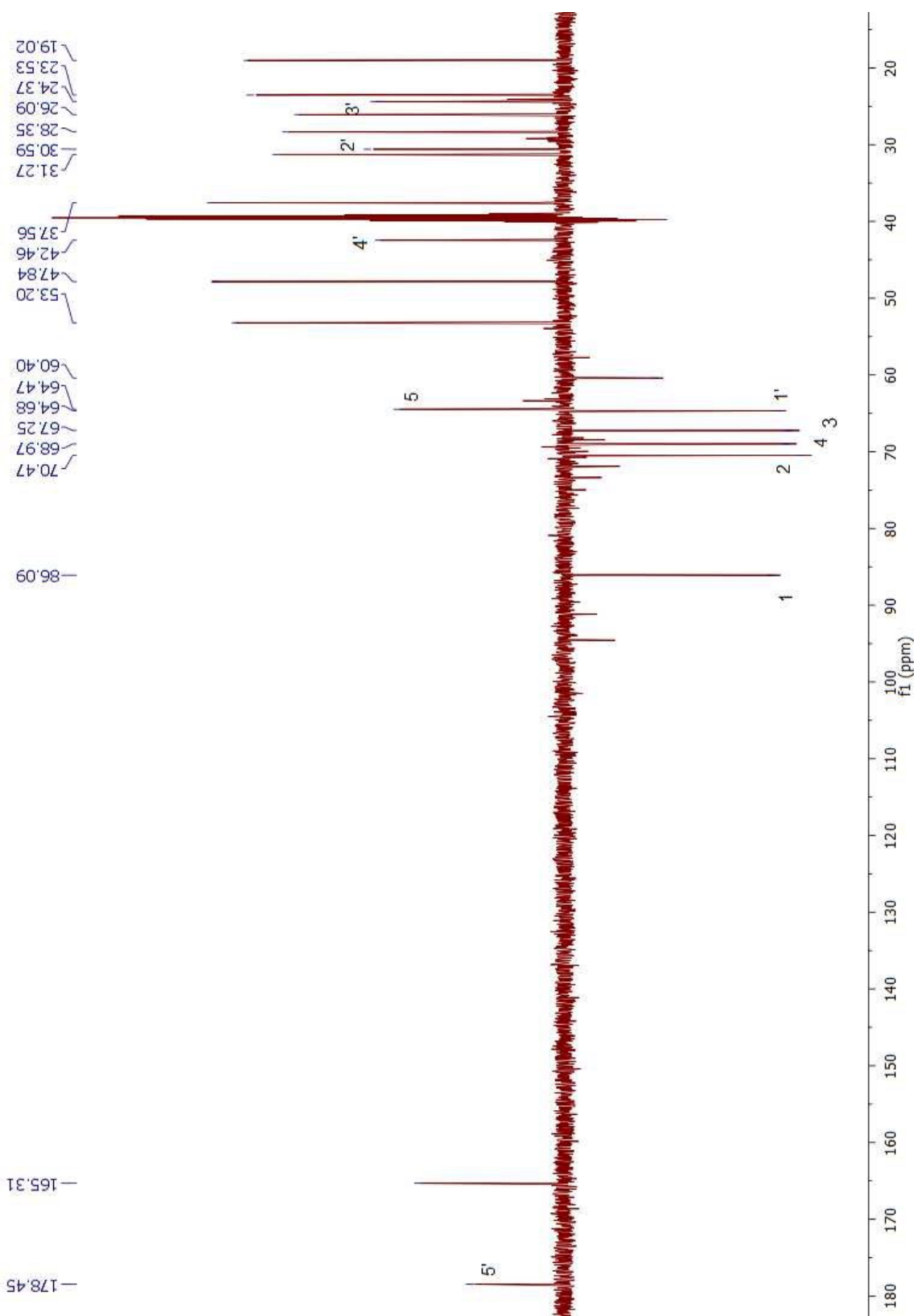


Abb. 42: ^{13}C -NMR des Produktes **148** aus der direkten Verfolgung des Reaktionsverlaufes im NMR-Rohr. Die nicht beschriebenen Signale werden durch DBU verursacht.

Aus den stereochemischen Ergebnissen, welche unter Einsatz verschiedener Kohlenhydrate erhalten wurden, konnte abgeleitet werden, dass die Konfiguration der C2-Hydroxylgruppe des Kohlenhydrats fundamental auf die Diastereoselektivität der Reaktion wirkt. Ausgehend von der Annahme, dass die beschriebene Kondensation den initialen Schritt der Kaskade darstellt, kann der weitere Verlauf der Produktbildung abgeleitet werden. Die hohe Diastereoselektivität der *Oxa-Michael*-Reaktion an die entstandene Doppelbindung deutet auf eine eindeutige Fixierung der beiden Reaktionszentren durch ein Kaskadenintermediat hin. Dieses kann in dem zyklischen, ungesättigten Hemiketal **149** identifiziert werden, in welchem die angreifende 4-Hydroxylgruppe der Kohlenhydratkette im Fall von Ribose auf der *Re*-Seite der Doppelbindung anordnet ist. Diese Vorkoordinierung kann eine strikte Steuerung des letzten Kaskadenschrittes bewirken.

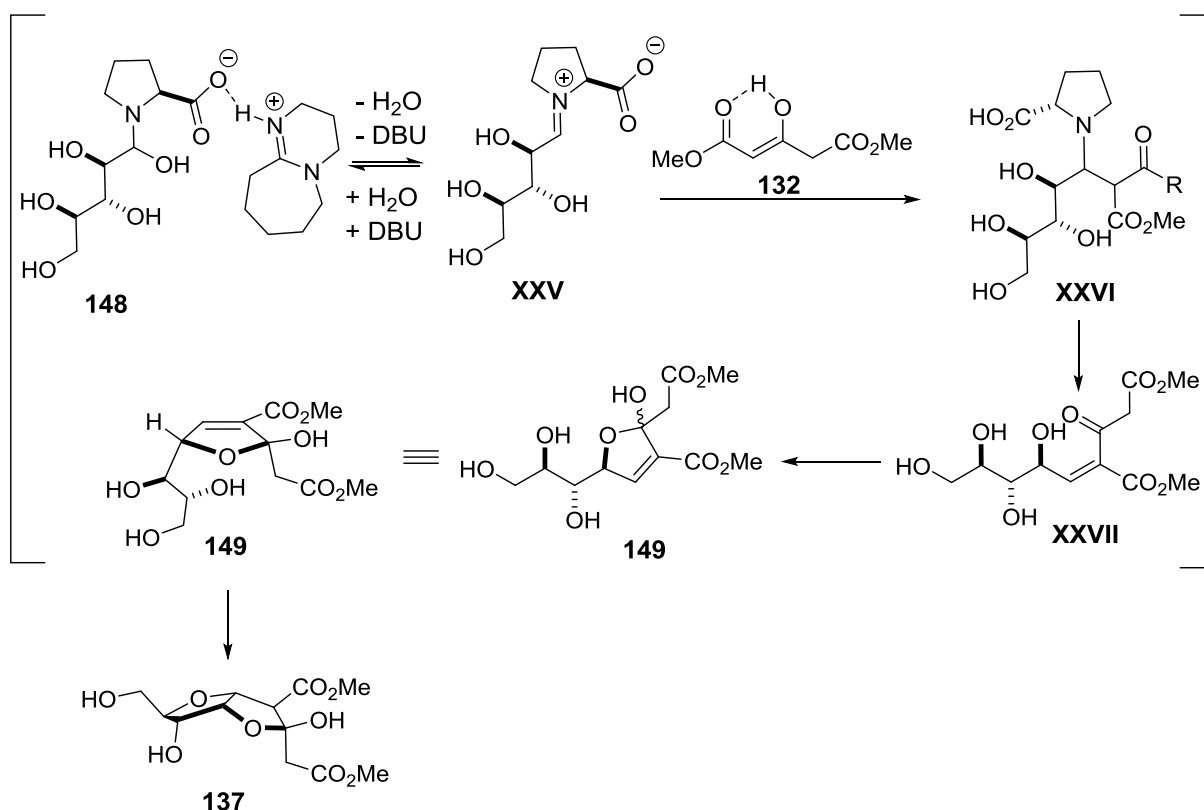


Abb. 43: Darstellung des Reaktionsmechanismus der entwickelten Reaktionskaskade am Beispiel Ribose. Die Intermediate **148** und **149** konnten durch NMR-Experimente charakterisiert werden.

Tatsächlich konnte das angenommene Intermediat **149** durch NMR-Experimente nachgewiesen werden. Dazu wurde die Reaktion von Ribose und Dimethyl-3-Oxoglutarat **132**, welche erst nach 3 Tagen die maximale Ausbeute des C-Glycosides ergibt, bereits nach zwei Stunden abgebrochen. In dem erhaltenen Produktgemisch findet sich hauptsächlich eine Mischung der ungesättigten Ketalspezies **149** mit undefinierter

Konfiguration des Ketals. Aus der gefundenen Spezies ist, wie beschrieben die abschließende selektive *Oxa-Michael*-Addition der C4-Hydroxylgruppe an die Doppelbindung von der *Re*-Seite des ehemaligen anomeren Zentrum möglich. Dieser abschließende Schritt der Kaskade führt schließlich zur Ausbildung der Konfiguration am ehemaligen anomeren Zentrum und die Definition des C1'-Stereozenentrums in der *R*-Konfiguration.

Die Rolle von DBU als Aminbase in dieser Reaktion beruht unter Berücksichtigung früherer Beobachtungen zur Enolisierung von Dicabonylen, sowie zur Reaktion zwischen Prolin und Aldehyden, vermutlich zum Einen auf einer Erhöhung des Anteils der reaktiven Enol-Spezies der β -Ketoester, zum Anderen auf einer Stabilisierung des Aminoacetals aus dem Kohlenhydrat und Prolin.

Die Überprüfung der stereochemischen Ergebnisse für die anderen Kohlenhydrate mit *R*-Konfiguration des C2-Kohlenstoffatoms bestätigt die Übertragbarkeit des entwickelten Mechanismus auf die Diastereoselektivität der Reaktionen mit Kohlenhydraten gleicher Konfiguration an der C2-Position. Gleichzeitig wird die Beobachtung unterstrichen, dass die weiteren Stereozentren der eingesetzten Kohlenhydrate keinen Einfluss auf die Stereoselektivität ausüben.

Die Überprüfung der Gültigkeit des entwickelten Mechanismus auf die Kettenverlängerung von Arabinose ist in **Abb. 44** gezeigt. Auch in diesem Fall liefert das auf NMR-spektroskopisch nachgewiesenen Intermediaten beruhende Modell zuverlässige Aussagen über die stereochemischen Ergebnisse der Umsetzung. Aufgrund der invertierten Konfiguration am 2-Kohlenstoffatom von Arabinose im Vergleich zu bspw. Ribose wird in diesem Fall das β -Anomer des C-Glycosids, mit gleichzeitig invertierter Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren an C1' und C2', erhalten. Diese alternative Diastereoselektivität beruht allein darauf, dass die Fixierung der Hydroxylkette des Kohlenhydrats durch die *S*-Konfiguration der C2-Hydroxylgruppe während der Ketalbildung auf der *Si*-Seite des ehemaligen anomeren Zentrums stattfindet. Dadurch findet die *Oxa-Michael*-Addition der C4-Hydroxylgruppe an die Doppelbindung selektiv auf der *Si*-Seite des C1-Kohlenstoffatoms statt.

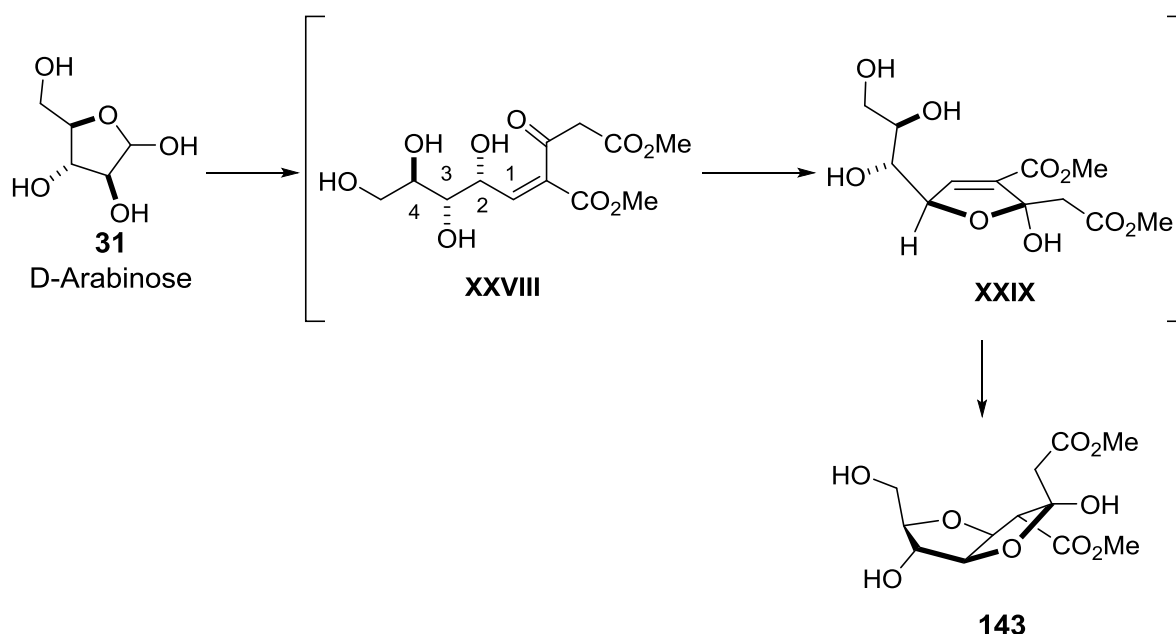


Abb. 44: Darstellung des Reaktionsmechanismus der entwickelten Reaktionskaskade am Beispiel Arabinose.

Auf der Grundlage der stereochemischen Ergebnisse der Umsetzung verschiedener ungeschützter Kohlenhydrate konnte ein aussagekräftiges Modell für den genauen Mechanismus der Prolin-katalysierten Kaskadenreaktion entworfen werden. Dabei können auf Grundlage der Konfiguration der eingesetzten Kohlenhydrate die stereochemischen Ergebnisse der direkten C-Glycosidierung interpretiert und vorhergesagt werden. Das entwickelte Modell wird vor Allem durch die Isolation zweier essentieller Intermediate und deren Charakterisierung in NMR-Experimenten gestützt. Durch diese Experimente konnte die wahrscheinliche Reihenfolge der einzelnen Reaktionsschritte der Kaskade und die erhaltene Diastereoselektivität interpretiert werden. Zudem konnte der Aktivierungsmechanismus der ungeschützten Kohlenhydrate durch den Einsatz von Prolin als Katalysator aufgeklärt werden. Dabei kann durch die Bildung der charakterisierten stabilen Iminium-Intermediate als Grundlage für die sehr hohen Ausbeuten der Kaskadenreaktion erklärt werden. Durch die Bildung dieser Spezies erfolgt die Überführung der natürlich vorliegenden passivierten Halbacetalform der Kohlenhydrate in eine reaktive Form.

3.2.4 Zusammenfassung

Auf Grundlage einer Änderung der Reaktionsbedingungen im Vergleich zu der zuvor beschriebenen Synthese kettenverlängerter Kohlenhydrate aus ungeschützten Aldosen durch *Knoevenageladdition* konnte ein vollkommen neuer Kaskadenmechanismus für die Synthese einer neuen Klasse kettenverlängerter Kohlenhydrate geschaffen werden.

Die Prolin-katalysierte komplexe Ein-Topf-Reaktion ermöglicht hierbei den hoch chemoselektiven Zugang zu bizyklischen, furanoiden C-Glycosiden mit einer extrem hohen Funktionalitätsdichte aus einer breiten Palette ungeschützter Kohlenhydrate und β -Ketoester.

Die Bildung der C-Glycoside beruht anders als die vorhergehend untersuchte Reaktion auf einer Abfolge einer *Knoevenagel-Kondensation*, einer intramolekularen Ketalisierung und einer abschließenden intramolekularen *Oxa-Michael*-Reaktion. Im Verlauf der Kaskade werden nicht nur zwei neue Chiralitätszentren mit dem Einbau der 1,3-Dicarbonylstruktur hoch diastereoselektiv eingeführt, sondern auch abhängig von der absoluten Konfiguration der α -Hydroxylgruppe der Kohlenhydrate in einem Diastereomerenüberschuss von >90% die anomeren Zentren definiert. Dabei bedingt eine *R*-Konfiguration des C2-Kohlenstoffatoms der Kohlenhydrate die strikte Bildung der korrespondierenden α -anomeren C-Glycoside, eine *S*-Konfiguration die Installation der β -Konfiguration. Zudem verläuft die Reaktion für verschiedene ungeschützte Pentosen, sowie Hexosen, sowie eine breite Variation von funktionalisierten β -Ketoestern in guten bis sehr guten Ausbeuten. Die Reaktionskaskade ist zusätzlich zur Toleranz gegenüber den Hydroxylfunktionalitäten der Kohlenhydrate tolerant gegenüber verschiedenen Oxo-Funktionalitäten der 1,3-Dicarbonyle.

Verglichen mit etablierten Mehrstufenreaktionen für die Darstellung von hoch funktionalisierten C-Glycosiden, erfolgt die Synthese durch die präsentierte Strategie in nur einem präparativen Schritt. Zudem bleiben alle durch die Substrate eingebrachten Funktionalitäten erhalten. Dadurch weist die vorgestellte Kaskadenreaktion eine sehr hohe Atomökonomie auf. Gleichzeitig bedingen die einfache Durchführbarkeit bei Raumtemperatur aus natürlich vorkommenden Substraten, die Toleranz gegenüber Luftsauerstoff und -Feuchtigkeit eine sehr gute ökologische und ökonomische Bilanz. Zudem wird durch das Kaskadenprotokoll im Vergleich zu Mehrstufenreaktionen nur ein Aufreinigungsschritt für den Erhalt der diastereomerenreinen C-Glycoside nötig. All diese präparativen Vorteile machen die Beschreibung der entwickelten Reaktionskaskade mit Prädikat einer „grünen“ Reaktionsführung die für die Synthese hoch funktionalisierter C-Glycoside gültig.

Darüber hinaus konnten durch NMR-Versuche zur Komposition der Reaktionslösung zwei entscheidende Intermediate isoliert und charakterisiert werden. Der Nachweis dieser

Intermediate erlaubt konsistente Überlegungen zum Reaktionsmechanismus. Von besonderer Bedeutung ist hierbei vor allem die Aufklärung der Aktivierung der Acetalfunktion der Kohlenhydrate durch Prolin. Die gefundene Aminoacetalspezies legt hierbei nahe, dass anders als bei bereits untersuchten Prolin-katalysierten Aldolprozessen der katalytische Effekt für die Ausbildung der C-C-Bindungsbildung zwischen dem β -Ketoester und der Aldehydfunktion der Kohlenhydrate auf die Formierung einer elektrophilen Iminiumspezies statt einer nucleophilen Enaminspezies zurückgeführt werden kann. Weiterhin erlaubt die durch vorzeitigen Reaktionsabbruch isolierte ungesättigte Zwischenstufe, welche aus Ribose und Dimethyl-3-Oxoglutarat durch eine *Knoevenagel-Kondensation* und Ketalisierung gebildet wird, eine konkrete Interpretation der strikten Diastereoselektivität der Reaktionskaskade.

Die entwickelte präparativ einfache, komplexe Reaktionskaskade erlaubt eine extrem stereoselektive Synthese hoch funktionalisierter bizyklischer C-Glycoside unter Erhalt aller eingeführten Funktionalitäten. Zusätzlich stellt diese Methode den ersten selektiven, organokatalysierten Zugang zu dieser Verbindungsklasse aus ungeschützten Kohlenhydraten dar.

3.3 Synthese von glycosilierten Pseudopeptiden aus ungeschützten Kohlenhydraten

In weiteren Arbeiten zu der zuvor beschriebenen Kaskadenreaktion sollte die einsetzbare Substratbreite der Dicarboxylkomponenten untersucht werden. Dabei konnte entdeckt werden, dass unter Einsatz von Ethylisocyanoacetat **150** nicht die erwartete C-Glycosidierung unter Reaktion an der CH-aziden 2-Position des Substrats erfolgt. Stattdessen wird durch die Addition des Isocyanokohlenstoffatoms erneut ein alternativer Ausgang der Reaktion mit ungeschützten Kohlenhydraten eröffnet¹⁵⁷. Die beobachtete Produktbildung ist in **Abb. 45** der erwarteten C-Glycosidierung gegenübergestellt. Für eine bessere Übersichtlichkeit und eine konsistente Benennung der einzelnen Kohlestoffatome sind diese zusätzlich nummeriert.

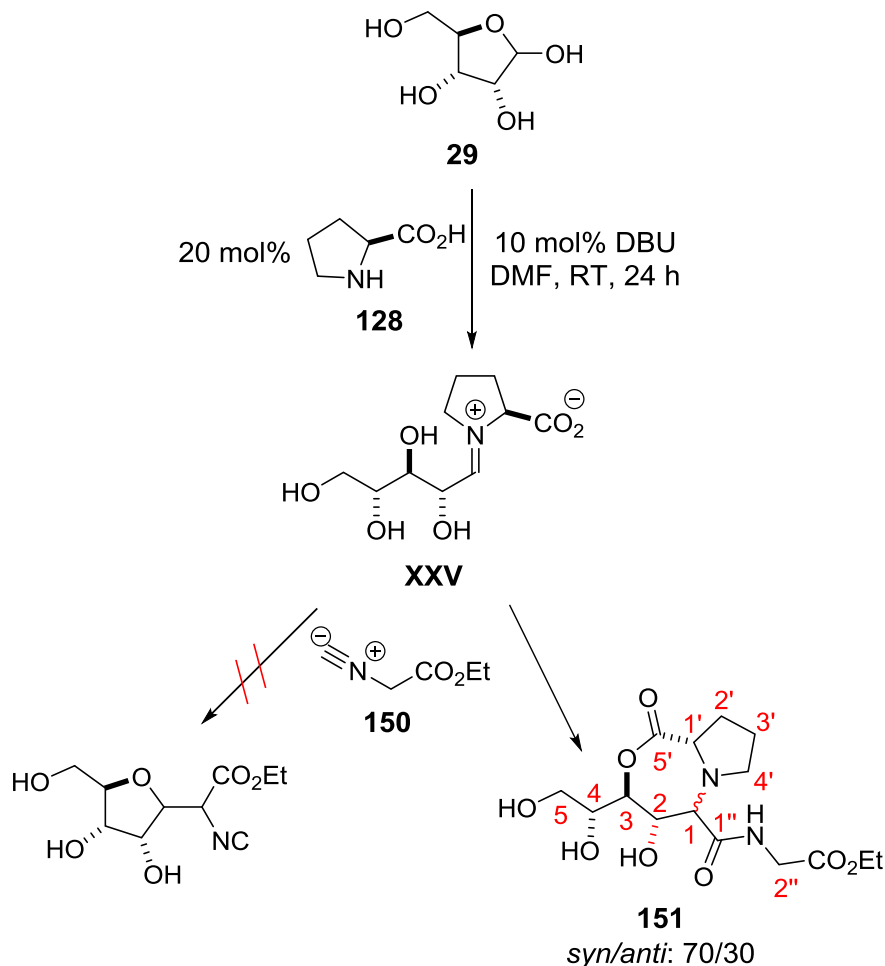


Abb. 45: Kettenverlängerung von Ribose durch die Ugi-ähnliche 5-Zentren-3-Komponentenreaktion.

Im Gegensatz zu der zuvor beobachteten *Knoevenagel*-Reaktion mit anschließender C-Glycosidierung erfolgt durch Variation des Substrats unter ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen die Bildung der zwei Lactone *syn*-**151** und *anti*-**151** in einer *Ugi*-ähnlichen 5-Zentren-3-Komponentenreaktion. Durch diesen Reaktionsverlauf wird, wie in den zwei zuvor beschriebenen Methoden, eine Verlängerung der Kohlenstoffkette der Ribose erreicht. Auf diesem Weg wird eine komplexe Pseudoglycopeptidstruktur erzeugt. Dabei wird die Kohlenhydratkette, unter Erhalt der Hydroxylgruppen, als Seitenkette in das zyklische Pseudopeptid-Rückgrat eingebaut. Dadurch wird der Zugang zu einer neuen Klasse kettenverlängerter Kohlenhydrate aus ungeschützten Sacchariden ermöglicht.

Die beiden erhaltenen Diastereomere werden jeweils als siebengliedrige Lactone erhalten, wobei die Lactonisierung durch Reaktion der Carboxylgruppe des Prolins mit der 3-Hydroxylgruppe der Ribose erfolgt. Beide Produkte unterscheiden sich in ihrer Konfiguration am ehemaligen anomeren Zentrum der Ribose, wobei eine Präferenz zur Bildung des 1,2-*syn*-Produktes gegenüber dem 1,2-*anti*-Produkt beobachtet wird. Dieser alternative Reaktionsablauf wird durch die nucleophile Addition des Kohlenstoffs der Isocyanogruppe an den elektrophilen Carbonylkohlenstoff des intermediär gebildeten Imins aus Prolin und Ribose eingeleitet. Im Unterschied zu der zuvor beschriebenen C-Glycosidierung dient Prolin in dieser Reaktionskaskade nicht nur für die Aktivierung des anomeren Acetals der ungeschützten Ribose, sondern wird als Reaktionspartner in das Produkt eingebaut.

Optimierungsarbeiten bezüglich der Reaktionsparameter zeigten, dass sowohl die Äquivalente der einzelnen Reaktionspartner als auch das Lösungsmittel, die Temperatur, sowie die zugesetzte Base keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion nehmen. Ausnahmen bilden hierbei Reaktionen in den fluorierten Lösungsmitteln Trifluorethanol und Hexafluoroacetone. In diesen Lösungsmitteln werden zwar via Dünnschichtchromatographie schnelle Umsätze der Kohlenhydrate beobachtet, jedoch sowohl unter Raumtemperatur, als auch bei Herabsetzung der Reaktionstemperatur auf 0°C komplexe, nicht trennbare Produktgemische erhalten.

Mit 68% bei einem Verhältnis von *syn*-**151**/*anti*-**151** von 70/30 konnten die besten Ausbeuten der gewünschten Pseudopeptide, bezogen auf Prolin, unter Zusatz von 10 mol% Hünig-Base, 2 Äquivalenten Ribose und 1,2 Äq Ethylisocyanoacetat bei einer Temperatur von 60°C erhalten werden. Einhergehend mit der Ausbeutesteigerung von 52% auf 68% konnte die Reaktionszeit von 24 h bei einer Reaktionsführung unter Raumtemperatur drastisch auf nur 2h reduziert werden. Die Chemo- sowie die Diastereoselektivität wird durch die höheren Temperaturen im Vergleich zu einer Reaktion bei Raumtemperatur nicht

beeinflusst. Die unter den optimierten Reaktionsbedingungen erhaltenen Produkte sind in **Abb. 46** dargestellt.

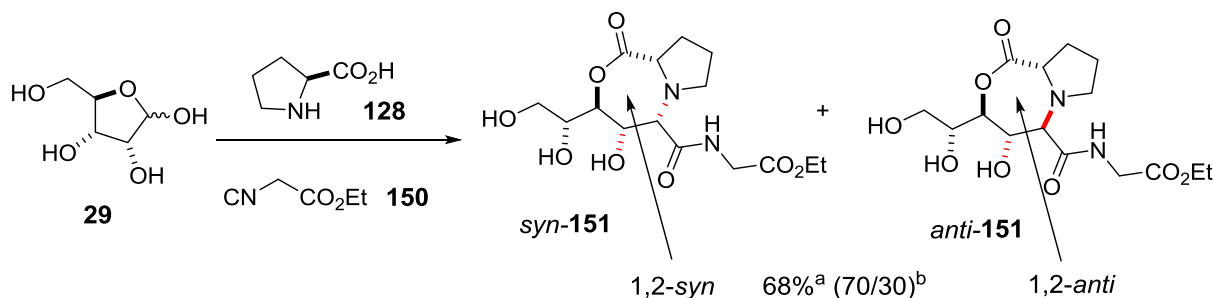


Abb. 46: Darstellung der erhaltenen Kettenverlängerungsprodukte der Dreikomponentenreaktion von Ribose unter optimierten Reaktionsbedingungen.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Prolin **128**, 1,2 Äq Ethylisocyanoacetat **150**, 2 Äq. Ribose **29**, 10 mol% *i*Pr₂NEt, Methanol, 60°C, 3 h.

^b: Verhältnis von 1,2-*syn*/1,2-*anti*

Die erhaltenen Pseudopeptide mit polyhydroxylierter Seitenkette stellen Vertreter einer bisher unbeschriebenen Klasse von Verbindungen aus Kohlenhydraten und Aminosäuren dar. Während die Anbindung von Sacchariden an Peptidketten in biologischen Systemen in den häufigsten Fällen über eine Reaktion des anomeren Zentrums mit der Aminfunktion des *N*-Terminus, oder mit der Hydroxylgruppe von Serin erfolgt, sind Glycopeptide in welchen Kohlenhydrate über eine C-C-Bindung in die Aminosäurekette in biologischer Materie sehr selten. Gegenüber den *N*- und *O*-Glycopeptiden sind diese, analog zu C-Glycosiden im Vergleich zu *O*-Glycosiden, gegenüber metabolischen Prozessen stabiler als ihre Analoga. So kann diese *Ugi*-ähnliche Kaskadenreaktion zur Synthese einer Substanzklasse von hoher bioorganischer Relevanz dienen.

3.3.1 Aufbau funktionalisierter Pseudoglycopeptide mit L-Aminosäuren

Um das Potential dieser Drei-Komponentenreaktion auszubauen, wurde das für die oben beschriebene Umsetzung optimierte Protokoll auf Reaktionen zwischen Ribose und einem breiten Spektrum von Aminosäuren und Aminosäurederivaten angewandt. Als Isocyanid wurde in allen Fällen Ethylisocyanoacetat verwendet¹⁵⁷.

In **Tabelle 2** sind die Ergebnisse dieser Versuche zusammengefasst, in **Abb. 47** die isolierten Produkte dargestellt.

In den Untersuchungen konnte ermittelt werden, dass die Anwendbarkeit des entwickelten Protokolls vom isoelektrischen Punkt der getesteten Aminosäuren abhängig ist. So werden unter den beschriebenen Bedingungen die besten Ausbeuten der siebengliedrigen Lactone unter Verwendung von neutralen, unpolaren Aminosäuren erhalten. Vertreter hierfür sind beispielsweise die Reaktionen mit Alanin (**153**), Leucin (**154**), Valin (**155**) Phenylalanin (**157**) und Tryptophan (**158**), in welchen durchgängig Ausbeuten über 40% bei gleichbleibend kurzer Reaktionszeit erhalten werden. Moderate Ausbeuten können dagegen noch mit den neutralen, polaren Aminosäuren Threonin (**160**) und Serin (**159**) erhalten werden. Dagegen können weder unter den angewandten Reaktionsparametern, noch unter stärker basischen oder sauren Bedingungen Produkte mit den Aminosäuren erhalten werden, welche basische oder saure Funktionen in ihrer Seitenkette tragen (bspw. Histidin, Lysin, Glutaminsäure, Asparaginsäure).

Säure-Base-Verhalten	L-Aminosäure	pI ^a	Ausbeute [%] ^b	d.r. (syn/anti)
basisch	Histidin	7,6 ¹⁵⁸	0	-
	Lysin	9,5 ¹⁵⁸	0	-
sauer	Glutaminsäure	3,1 ¹⁵⁸	0	-
	Asparaginsäure	3,0 ¹⁵⁸	0	-
neutral	Sarcosin	6,9 ¹⁵⁸	76	67/33
	Alanin	6,1 ¹⁵⁸	51	70/30
	Leucin	6,0 ¹⁵⁸	49	79/21
	Valin	6,0 ¹⁵⁸	46	91/9
	<i>iso</i> -Leucin	6,0 ¹⁵⁸	36	91/9
	Phenylalanin	5,9 ¹⁵⁸	62	82/18
	Tryptophan	5,9 ¹⁵⁸	48	76/24
	Serin	5,7 ¹⁵⁸	21	75/25
	Threonin	5,6 ¹⁵⁸	30	87/13
	Methionin	5,7 ¹⁵⁹	42	75/25
	5-Methyl-Glutaminsäureester	5,6 ¹⁶⁰	39	80/20
	Prolin	6,3 ¹⁵⁸	68	70/30

Tabelle 2: 5-Zentren-3-Komponentenreaktion von Ribose mit verschiedenen Aminosäuren.

^a: pI: isoelektrischer Punkt (in H₂O)

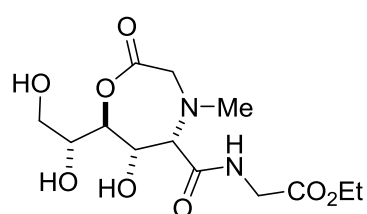
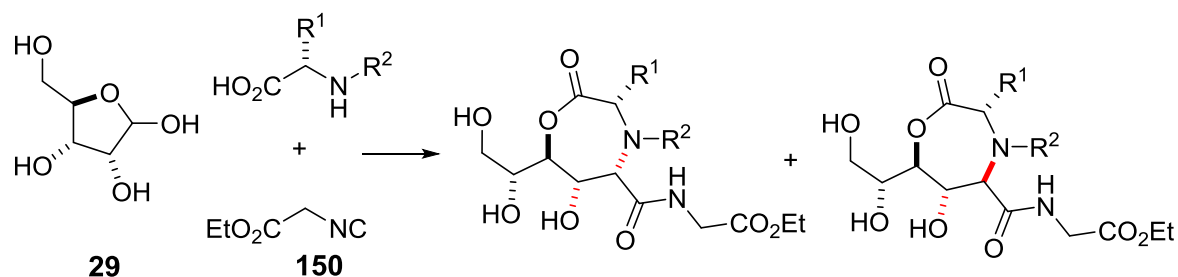
^b: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. der jeweiligen Aminosäure, 1,2 Äq Ethylisocyanoacetat **150**, 2 Äq. Ribose, 10 mol% *i*Pr₂NEt, Methanol, 60°C, 3 h.

Ebenso kann konstatiert werden, dass die höchsten Ausbeuten unter Einsatz der sekundären Aminosäuren Prolin (**151**: 68%) und Sarcosin (**152**: 76%) erhalten werden.

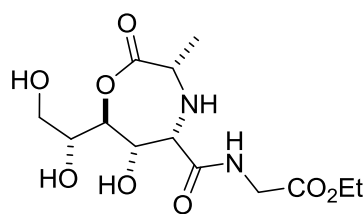
Weiterhin wurde beobachtet, dass unter Einsatz jeder L-Aminosäure, sowie der achiralen Aminosäure Sarcosin in der Reaktion mit Ribose die Bildung des 1,2-*syn*-Produktes gegenüber der Bildung des Lactons mit 1,2-*anti*-Konfiguration bevorzugt wird. Allerdings werden nicht alle Pseudoglycopeptide in dem für die Reaktion mit Prolin beobachteten Diastereomerenverhältnis von 70/30 erhalten. Während die *syn*-Additionsprodukte der beiden sekundären Aminosäuren in annähernd gleichen, moderaten Diastereomerenüberschüssen gebildet werden, bestehen bei den primären Aminosäuren große Unterschiede. Dabei reichen die Diastereoselektivitäten von moderaten, mit denen der Prolinprodukte vergleichbaren Werten, wie im Fall von Alanin (*syn*-**153**/*anti*-**153**: 70/30), bis zu sehr hohen Werten für Valin (*syn*-**155**/*anti*-**155**: >91/9) und Isoleucin (*syn*-**156**/*anti*-**156**: >91/9). Unter Berücksichtigung der anderen Ergebnisse kann ein allgemeiner Trend zu besseren Selektivitäten bezüglich der relativen 1,2-Selektivität ausgehend von der β -Verzweigung der eingesetzten Aminosäuren beobachtet werden. Besonders eindeutig kann dies an den Diastereoselektivitäten abgelesen werden, welche in der Reihe der Aminosäuren mit aliphatischen Substituenten in α -Position erreicht werden.

Beginnend von einer Methylgruppe bei Alanin und einem Diastereomerenverhältnis der Produkte *syn*-**154**/*anti*-**154** von 70/30 über den *sec*-Butyl-Rest bei Leucin und einem Verhältnis von 79/21 für die Produkte *syn*-**138**/*anti*-**138** bis zu der *iso*-Propyl-Gruppe bei Valin oder der *iso*-Butyl-Gruppe bei *iso*-Leucin, welche eine Diastereoselektivität von >91/9 bewirkt der steigende sterische Anspruch der Verzweigung an der α -Position eine steigende Selektivität.

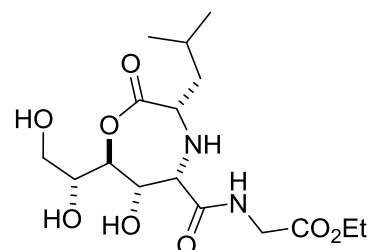
Darüber hinaus wurde unabhängig vom Substitutionsmuster der Substrate durch Anwendung der vorher optimierten Reaktionsbedingungen in allen Reaktionen die selektive Synthese der glycosylierten Pseudopeptide in ihrer jeweiligen Lactonform erreicht werden. Dadurch ist die entwickelte Methode ein wertvolles Werkzeug für den selektiven Aufbau dieser komplexen zyklischen Naturstoffanaloge mit einer hohen Substratbreite in nur einem Reaktionsschritt.



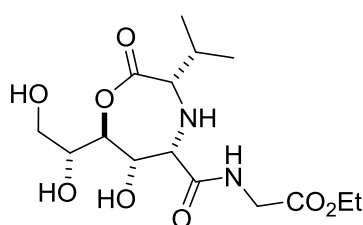
152 76%^a, *syn/anti*: 67/33



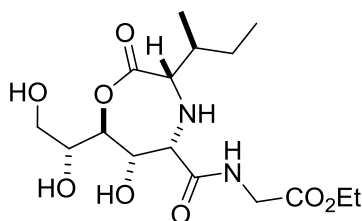
153 51%^a, *syn/anti*: 70/30



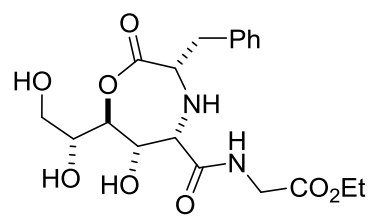
154 49%^a, *syn/anti*: 79/21



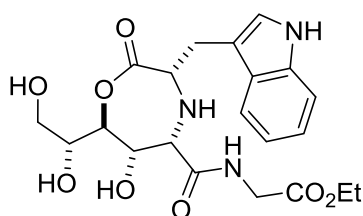
155 46%^a, *syn/anti*: 91/9



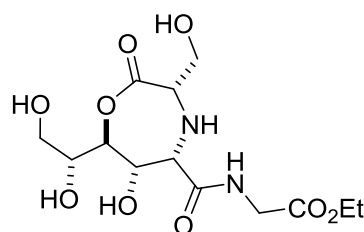
156 36%^a, *syn/anti*: 91/9



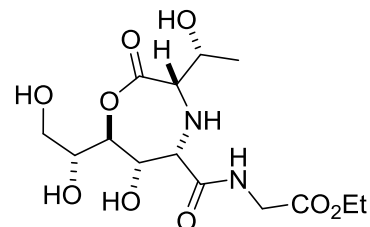
157 62%^a, *syn/anti*: 82/18



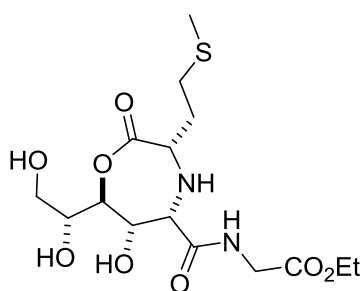
158 48%^a, *syn/anti*: 76/24



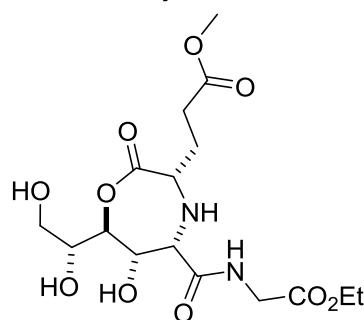
159 21%^a, *syn/anti*: 75/25



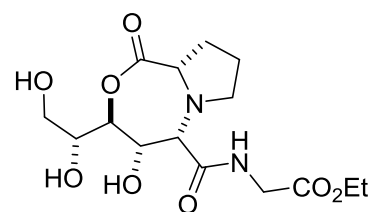
160 30%^a, *syn/anti*: 87/13



161 42%^a, *syn/anti*: 75/25



162 39%^a, *syn/anti*: 80/20



151 68%^a, *syn/anti*: 70/30

Abb. 47: Darstellung der isolierten Pseudopeptide unter Verwendung verschiedener Aminosäuren.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. der jeweiligen Aminosäure, 1,2 Äq Ethylisocyanoacetat **150**, 2 Äq. Ribose, 10 mol% *i*Pr₂NEt, Methanol, 60°C, 3 h.

3.3.2 Ausweitung auf verschiedene Isocyanid-Substrate

Nachdem gezeigt werden konnte, dass ein breites Spektrum an L-Aminosäuren als Substrate in der C-kettenverlängerte Kaskade umsetzbar ist, sollte die Erweiterung der erzeugbaren Diversität des Pseudopeptid-Rückgrades durch die Variation des Isocyanids getestet werden. Dazu wurde das Isocyanoacetat gegen die in **Abb. 48** oben gezeigten Komponenten substituiert. Die Variation der Isocyano-Komponente in dieser Drei-Komponentenreaktion ermöglicht in allen getesteten Beispielen die Kohlenstoffkettenerweiterung von Ribose unter gleichbleibenden Reaktionsbedingungen.

Wie in **Abb. 48** unten dargestellt, werden allerdings nicht unter Einsatz aller getesteten Substrate die beschriebenen siebengliedrigen Lactone erhalten.

Unter Verwendung des elektronenarmen Tosylmethylenisocyanids **147** in der Reaktion mit Ribose und L-Prolin werden, analog zu den Reaktionen mit Ethylisocyanoacetat, die Lactonprodukte *syn*-**150** und *anti*-**150** in gleicher Diastereoselektivität, aber etwas geringerer Ausbeute von 54% erhalten. Dagegen liefern die aliphatischen Isonitrilen *tert*-Butylisocyanid **148** und Cyclohexylisocyanid **149** die 2,6-Diketopiperazine **151** und **152** erhalten, welche zwar in einer *Ugi*-Reaktionskaskade aus den drei Substraten hervorgehen, allerdings nicht zu den beschriebenen Lactonen umlagern. Während in den Reaktionen von Ribose und Prolin mit den elektronenärmeren Isocyaniden **134** und **147** Diastereomerenmischungen von 70/30 aus den 1,2-*syn*- und den 1,2-*anti*-Produkten gebildet werden, werden mit den elektronenreicheren Isocyaniden die korrespondierenden 1,2-*syn*-konfigurierten Diketopiperazine in fast perfekter Diastereoselektivität von >91/9 (1,2-*syn*/1,2-*anti*) erhalten.

Die isolierten 2,6-Diketopiperazinprodukte liefern einen Hinweis auf den Mechanismus zur Bildung der Lactone^{71, 119, 120, 161} (**Abb. 49**). Auf die Formierung des Imins aus Prolin und Ribose (Hinweise hierfür vgl. **Kapitel 3.2.3**) folgt ein nucleophiler Angriff des Isocyano-Kohlenstoffatoms an das ehemalige anomere Zentrum des Kohlenhydrats. Das intermediär gebildete Nitriliumion wird durch die nucleophile Addition eines Sauerstoffatoms der Carboxylatgruppe von Prolin stabilisiert, wodurch das Imidat **XXXIII** entsteht. Dieses lagert darauf folgend in das 2,6-Diketopiperazin um, welches in den Reaktionen mit aliphatischen Isonitrilen isoliert wird. Während dieses Produkt für die Reaktionen mit elektronenreichen Isocyaniden eine thermodynamisch stabile Form darstellt, kommt es in den Reaktionen mit funktionalisierten Isocyaniden zu einem weiteren Umlagerungsschritt, in dessen Folge die isolierten Lactone gebildet werden.

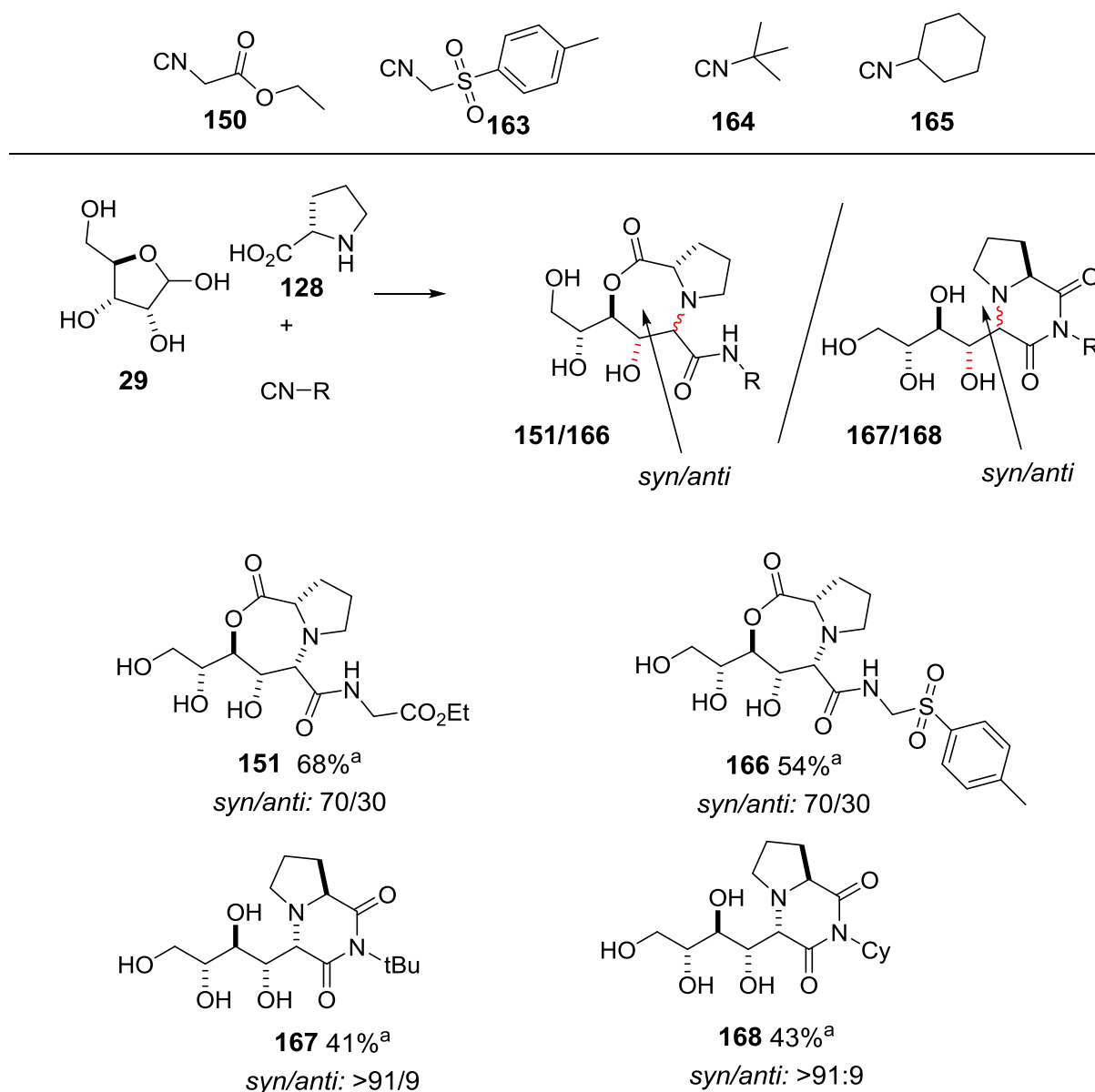


Abb. 48: Synthese von polyhydroxylierten Pseudopeptiden unter Verwendung verschiedener Isonitrile.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Prolin, 1,2 Isonitril, 2 Äq. Ribose, 10 mol% *i*Pr₂NEt, Methanol, 60°C, 3 h.

Die hohen Diastereoselektivitäten der Reaktionen mit *tert*-Butylisocyanid **164** und Cyclohexylisocyanid **165** verglichen mit den Selektivitäten der isolierten Lactone geben einen Hinweis darauf, dass eine Epimerisierung des C1-Atoms während der Umlagerung des Diketopiperazins in das zu diesem korrespondierende Lacton stattfindet. In diesem Zwischenschritt könnte ebenso die Kontrolle der Epimerisierung durch den sterischen Anspruch der Substituenten der Aminosäure stattfinden und so die beobachtete Diversität der Selektivitäten erklären. Die bevorzugte Bildung der 1*S*-Konfiguration und somit der

1,2-*syn*-Konfiguration in der Reaktion mit Ribose, kann hierbei durch eine sterisch günstigere Anordnung der Substituenten im Lactonisierungsschritt erklärt werden.

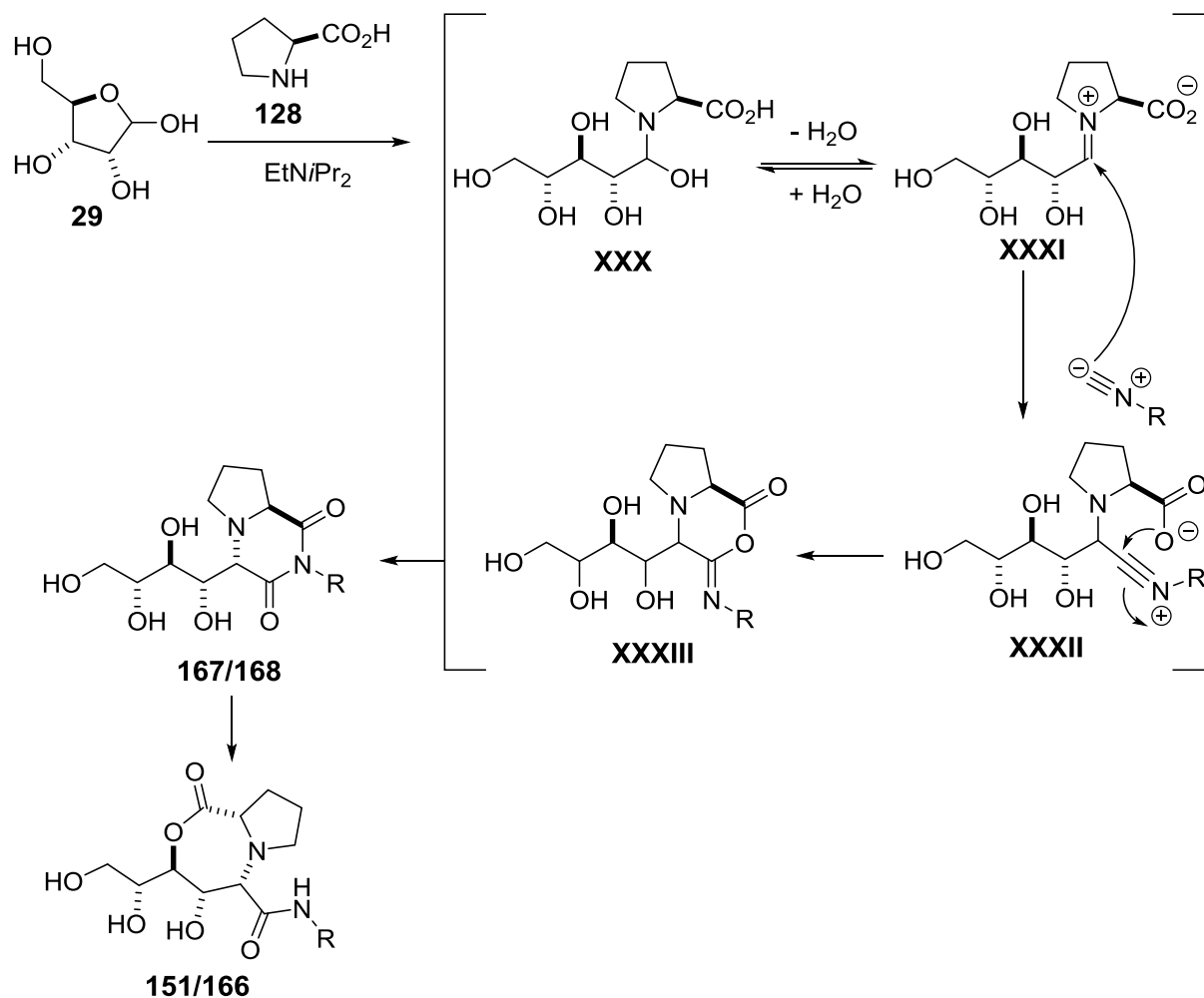


Abb. 49: Postulierter Reaktionsablauf der 5-Zentren-3-Komponentenreaktion.

Die beschriebenen Beispiele zeigen, dass die gefundene Drei-Komponenten-Reaktion auf elektronenreiche und -arme Isonitrile anwendbar ist. Zudem verläuft die C-C-Bindungsknüpfung unter Verwendung von D-Ribose und L-Prolin als Substrate auch unter einer Präferenz zur Bildung der relativen 1,2-*syn*-Produkte. Dabei sind das Ausmaß der Diastereoselektivität, sowie die Form der gebildeten Produkte von den elektronischen Eigenschaften der Substituenten der Isonitrile abhängig.

3.3.3 Ausweitung auf D-Aminosäuren als Substrate

Um neben dem Einfluss der Isonitrile auch die Auswirkung der Konfiguration der Aminosäuren auf den Reaktionsausgang zu untersuchen, wurde das Protokoll unter Einsatz von Ribose und Ethylisocyanoacetat auf eine Auswahl von D-Aminosäuren angewandt. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in **Abb. 50** dargestellt.

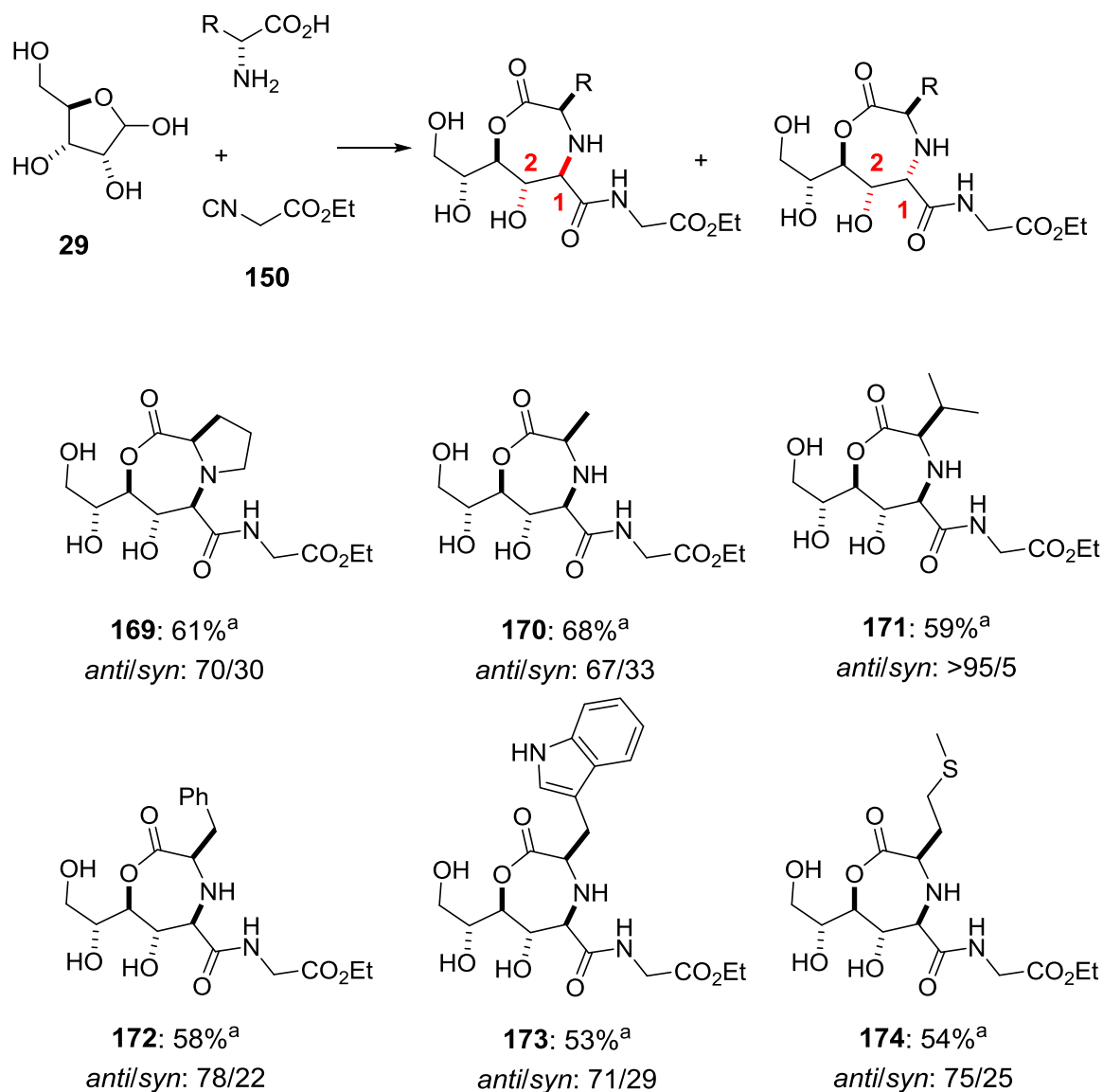


Abb. 50: Darstellung der isolierten Pseudopeptide unter Verwendung verschiedener D-Aminosäuren.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. der jeweiligen Aminosäure, 1,2 Äq Ethylisocyanoacetat **150**, 2 Äq. Ribose, 10 mol% *i*Pr₂NEt, Methanol, 60°C, 18 h.

Die Reaktion von Ribose mit L-Aminosäuren bewirkt in allen Fällen eine bevorzugte Bildung einer 1,2-*syn*-konfigurierten C-C-Bindung, bei welcher das Ausmaß des Diastereomerenüberschusses von dem sterischen Anspruch der β -Verzweigung der Aminosäuren abhängig ist. Unter Verwendung der unnatürlich konfigurierten D-Aminosäuren werden ebenfalls die beschriebenen siebengliedrigen Lactone erhalten. So ist das erarbeitete Protokoll zur einstufigen Synthese der komplexen Pseudoglycopeptide mit Aminosäuren verschiedener α -Konfiguration Aminosäuren einsetzbar.

Im Gegensatz zu den Beispielen für die Produkte der L-Aminosäuren werden mit D-Aminosäuren allerdings gegensätzliche Diastereoselektivitäten für den C-C-Bindungsbildungsprozess beobachtet. Es werden hier für alle untersuchten Beispiele bevorzugt die 1,2-*anti*-konfigurierten Lactone in Ausbeuten vergleichbar mit denen der Reaktionen von natürlich konfigurierten Aminosäuren, erhalten. Die Selektivität zur Ausbildung der 1,2-*anti*-Konfiguration ist in den Reaktionen mit D-Aminosäuren, ebenso wie in den Reaktionen mit L-Aminosäuren vom sterischen Anspruch der Substituenten der eingesetzten Aminosäuren abhängig. Dadurch wird eine Inversion der relativen 1,2-Konfiguration und somit durch die Inversion der Konfiguration des α -Kohlenstoffatoms der eingesetzten Aminosäuren beobachtet. Die Ausbeuten der erhaltenen Produkte sind dabei unter Verwendung der D-Aminosäuren mit den Ergebnissen unter Verwendung der korrespondierenden L-Aminosäuren vergleichbar.

Auch in dieser Serie von Experimenten zeigt die Reaktion mit Valin mit einem Verhältnis der entstandenen Produkte *anti*-**171**/ *syn*-**171** von >95/5 die höchste Diastereoselektivität und bei Versuchen mit der sterisch wenig anspruchsvollen Aminosäure Alanin *anti*-**170**/ *syn*-**170** mit 67/33 wird die niedrigste Diastereoselektivität beobachtet. Für die restlichen getesteten Aminosäuren Prolin, Phenylalanin, Methionin und Tryptophan, werden die Produkte in Diastereoselektivitätsverhältnissen von 70/30 bis 78/22 gebildet. Die absoluten Werte sind dabei mit den Ergebnissen der L-konfigurierten Analoga vergleichbar, allerdings werden statt der 1,2-*syn*-Produkte bevorzugt die 1,2-*anti* Produkte erhalten.

Die in den Reaktionen mit Aminosäuren verschiedener Konfiguration erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass das entwickelte Protokoll auf verschiedene Amine unterschiedlicher Konfiguration und Substitution angewendet werden kann. Damit kann eine hohe funktionale, sowie stereochemische Diversität der isolierten glycosilierten Pseudopeptide erreicht werden. Desweiteren konnte gezeigt werden, dass eine homogene Chemoselektivität der Reaktion unabhängig von der Konfiguration der Substrate vorliegt. Die Konfiguration des ehemaligen anomeren Zentrums der Kohlenhydrate kann dabei durch die Konfiguration der Aminosäure gesteuert werden. Für die Kettenverlängerung von Ribose wird somit unter

Einsatz der L-Aminosäuren bevorzugt die 1,2-*syn*-Konfiguration, unter Einsatz der D-Aminosäuren bevorzugt die 1,2-*anti*-Konfiguration gebildet.

3.3.4 Synthese von Pseudoglycopeptiden aus verschiedenen Kohlenhydraten

Nachdem gezeigt werden konnte, dass die entwickelte *Ugi*-analoge Kettenverlängerung von Ribose mit einer großen Variation an L- und D-Aminosäuren, sowie mit verschiedenen Isocyaniden durchführbar ist, sollte im Weiteren eine Ausweitung der Anwendung auf verschiedene Kohlenhydrate erfolgen. Wie bereits für die Anwendung der Kettenverlängerungsreaktion und *Knoevenagel*-Addition (vgl. **Kapitel 3.1**) wurden für die Experimente mit verschiedenen Sacchariden die Pentosen Ribose, Lyxose, Xylose, Arabinose, sowie die Hexosen Mannose, Galactose und Glucose in ihren D-Konfigurationen eingesetzt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit L-Prolin und Ethylisocyanoacetat als Reaktionspartner sind in **Abb. 51** zusammengefasst¹⁵⁷.

Die Anwendung der vier Pentosen als Substrate für die Multikomponentenreaktion ergibt, unabhängig von der Konfiguration der Kohlenhydrate, wie im Beispiel Ribose beschrieben, die Kohlenstoffkettenverlängerung unter Bildung des Siebenring-Lactons eines Pseudopeptids. Auch die Ausbeuten der erhaltenen Produkte liegen mit 50 – 68 % auf einem vergleichbaren Level. Gegensätze zwischen den Ergebnissen der Reaktionen verschieden konfigurierter Pentosen ergeben sich allerdings unter Betrachtung der absoluten Konfiguration des Stereozentrums an der ehemals anomeren Position des Kohlenhydrats.

Wie bereits diskutiert besteht in der Reaktion von D-Ribose und L-Prolin eine Präferenz zur Bildung des 1,2-*syn* konfigurierten Pseudoglycopeptids *syn*-**151**. Dabei werden die beiden Diastereomere in einem Verhältnis von 70/30 erhalten. Auch in den Reaktionen unter Einsatz von Arabinose und Xylose wird eine bevorzugte Bildung des 1,2-*syn* konfigurierten Produktes (*syn*-**178**, *syn*-**174**) festgestellt. Im Fall von Xylose wird damit die Ausbildung der gleichen absoluten, sowie relativen Konfiguration für das ehemalige anomere Zentrum wie im Beispiel von Ribose erhalten. Auch die Diastereoselektivität der Multikomponentenreaktion ist mit einem Verhältnis von 68/32 zwischen dem 1,2-*syn*- und dem 1,2-*anti*-Produkt **174** vergleichbar mit der Umsetzung von D-Ribose. Bei Arabinose wird ebenso das 1,2-*syn* konfigurierte Diastereomer **176** als Hauptprodukt, aber einer ausgezeichneten Diastereoselektivität von >91/9 gebildet. Da Arabinose eine invertierte absolute Konfiguration der C2-Hydroxylgruppe im Vergleich zu den beiden vorher beschriebenen Pentosen besitzt (2*R*-Konfiguration bei Arabinose, 2*S*-Konfiguration bei Ribose), ist auch die absolute Konfiguration des ehemaligen anomeren Zentrums invertiert.

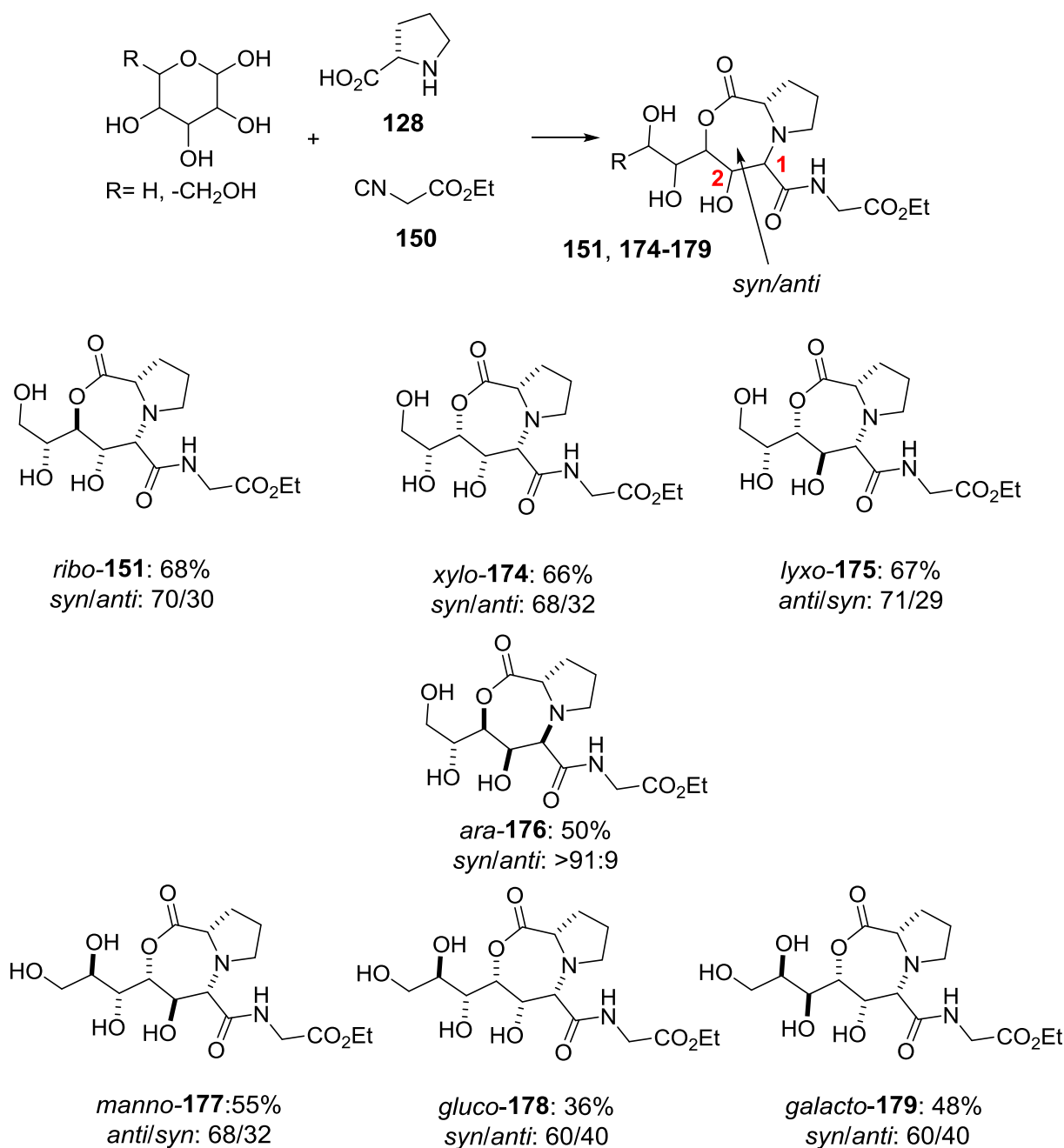


Abb. 51: Synthese der polyhydroxylierten Pseudopeptide aus verschiedenen Monosacchariden.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Prolin, 1,2 Äq Ethylisocyanoacetat **150**, 2 Äq. Kohlenhydrat, 10 mol% *i*Pr₂NEt, Methanol, 60°C, 3 h.

Im Gegensatz zu den beschriebenen Ergebnissen der Reaktionen mit Ribose, Xylose und Arabinose, welche die Bildung einer 1,2-*syn*-Konfiguration begünstigen, wird in der Reaktion mit Lyxose bevorzugt (d.r.: 71/29) das kettenverlängerte Produkt *anti*-**175** mit relativer 1,2-*anti*-Konfiguration gebildet. Dabei stimmt die absolute Konfiguration des neuen

Stereozentrums mit der von den analogen Produkten von Ribose und Xylose überein, die Konfiguration der ehemaligen C2-Hydroxylgruppe jedoch mit der von Arabinose. Dadurch kann eine direkte Korrelation zwischen der absoluten Konfiguration der C2-Position des eingesetzten Kohlenhydrates und der absoluten Konfiguration des ehemaligen anomeren Kohlenstoffatoms im Produkt ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung der erhaltenen Ergebnisse der Kaskadenreaktion am Beispiel der Hexosen Mannose, Galactose und Glucose zeichnet sich jedoch ab, dass die relative Konfiguration der 2- und 3-Hydroxylgruppen des Kohlenhydrats eine Auswirkung auf das stereochemische Ergebnis der Reaktion hat. In diesen Experimenten werden für die drei Kohlenhydrate analog zu den Reaktionen mit Pentosen die zyklischen Pseudoglycopeptide **177**, **178** und **179** in vergleichbaren, moderaten Ausbeuten erhalten. Der Vergleich der stereochemischen Ausgangssituation und der Ergebnisse zeigt hier, dass die Hexosen Glucose und Galactose, welche die gleiche relative und absolute Konfiguration der 2- und 3-Hydroxylgruppen aufweisen wie Xylose, vergleichbare Resultate liefern (vgl. Produkte **174**, **178** und **179**). In allen drei Kohlenhydraten liegt eine (2*R*, 3*R*)-Konfiguration, und somit eine relative 2,3-*syn*-Konfiguration vor und es werden die 1,2-*syn*-Produkte mit einem Diastereomerenüberschuss von 20-40 % als Hauptprodukte isoliert. Analog dazu wird mit Arabinose, welche mit einer 2*S*, 3*S*-Konfiguration eine, bezogen auf die C2 und C3-Atome, enantiomere Konfiguration aufweist, das 1,2-*syn*-Produkt als Hauptisomer gebildet. Dagegen werden mit Lyxose, wie auch mit der Hexose Mannose, welche eine (2*S*, 3*R*)-Konfiguration und damit eine 2,3-*anti*-Konfiguration aufweisen, die analogen zyklischen Pseudopeptide mit einem Diastereomerenüberschuss von ca. 40 % zugunsten des 1,2-*anti*-Produktes (**175**, **177**) isoliert. Als Ausnahme zu den beobachteten Trends muss jedoch das Ergebnis unter Verwendung von Ribose gesehen werden. Zwar weist diese, genau wie Lyxose und Mannose, eine 2,3-*anti*-Konfiguration auf, liefert jedoch in der Kaskadenreaktion bevorzugt das 1,2-*syn*-konfigurierte Produkt. Um die unterschiedlichen Diastereoselektivitäten unter Verwendung verschiedener Kohlenhydrate zu verstehen, wurden im Weiteren genaue Untersuchungen zur Klärung der Rolle der Konfiguration der Kohlenhydrate durchgeführt.

3.3.5 Untersuchungen zur Diastereoselektivität der Kaskadenreaktion

Die unterschiedlichen stereochemischen Ergebnisse der Umsetzungen von Kohlenhydraten verschiedener Konfiguration weisen auf eine Korrelation zwischen der 2,3-Konfiguration der eingesetzten Saccharide und der Konfiguration des C1-Atoms der Produkte hin. Allerdings konnte in den Experimenten mit Ribose unter Verwendung von L- und D-Aminosäuren beobachtet werden, dass die Konfiguration der eingesetzten Aminosäure einen Einfluss auf die Ausbildung der relativen 1,2-Konfiguration der Produkte ausübt. So konnte gezeigt

werden, dass die beschriebene Kaskadenreaktion auf verschiedene Beispiele der Pentose- und Hexosereihe anwendbar ist. Im Weiteren sollte der Einfluss der Konfiguration der Kohlenhydrate in Abhängigkeit von der Konfiguration der verwendeten Aminosäuren auf die absolute und relative Konfiguration der Pseudoglycopeptide untersucht werden.

Für diese Versuchsserie wurden wieder die vier Pentosen mit jeweils verschiedener Konfiguration der 2- und 3-Hydroxylgruppen jeweils mit L-, sowie mit D-Prolin in der Kaskadenreaktion umgesetzt. Für diese Versuche wurde Tosylmethylenisocyanid **163** als dritte Komponente eingesetzt.

Die Ergebnisse der Experimente unter den für die Reaktionen mit verschiedenen L-Aminosäuren optimierten Bedingungen sind in **Abb. 52** dargestellt.

Der Vergleich der erhaltenen Verhältnisse zwischen 1,2-*syn* und 1,2-*anti* konfigurierten Produkten lässt eine Korrelation mit der absoluten und relativen 2,3-Konfiguration der eingesetzten Kohlenhydrate in Abhängigkeit von der Konfiguration des Prolins zu.

In den Reaktionen der Pentosen mit relativer 2,3-*anti*-Konfiguration (Ribose und Lyxose) beobachtet werden, dass die Installation der Konfiguration am C-1 Kohlenstoffatom des Produktes durch die Konfiguration des Prolins kontrolliert wird. Dabei wird in der Reaktion von D-Ribose mit L-Prolin das 1,2-*syn* konfigurierte Pseudopeptid als Hauptprodukt erhalten. Dagegen ist die Bildung des analogen 1,2-*anti*-Produkts unter Verwendung von D-Prolin als Reaktionspartner präferiert.

Ein vergleichbares Bild ergibt sich unter Betrachtung der Ergebnisse der Reaktionen mit Lyxose. Da jedoch bei dieser die Konfiguration der 2- und 3-Kohlenstoffatome im Vergleich zu Ribose invertiert ist, wird mit L-, sowie mit D-Prolin zwar die gleiche absolute Konfiguration am C1-Atom des Produktes erhalten, allerdings in inverser Relation zur Konfiguration der 2-Hydroxylgruppe. So wird mit beiden Kohlenhydraten unter Verwendung von L-Prolin die Bildung des 1*R*-konfigurierten Produktes als Hauptprodukt beobachtet. In den Versuchen mit D-Prolin dagegen wird bevorzugt das 1*S*-Produkt gebildet. Dadurch begünstigt die Kombination aus D-Lyxose und L-Prolin die Installation der 1,2-*anti*-Konfiguration, während mit D-Prolin eine Selektivität zur Bildung der 1,2-*syn*-Konfiguration beobachtet wird.

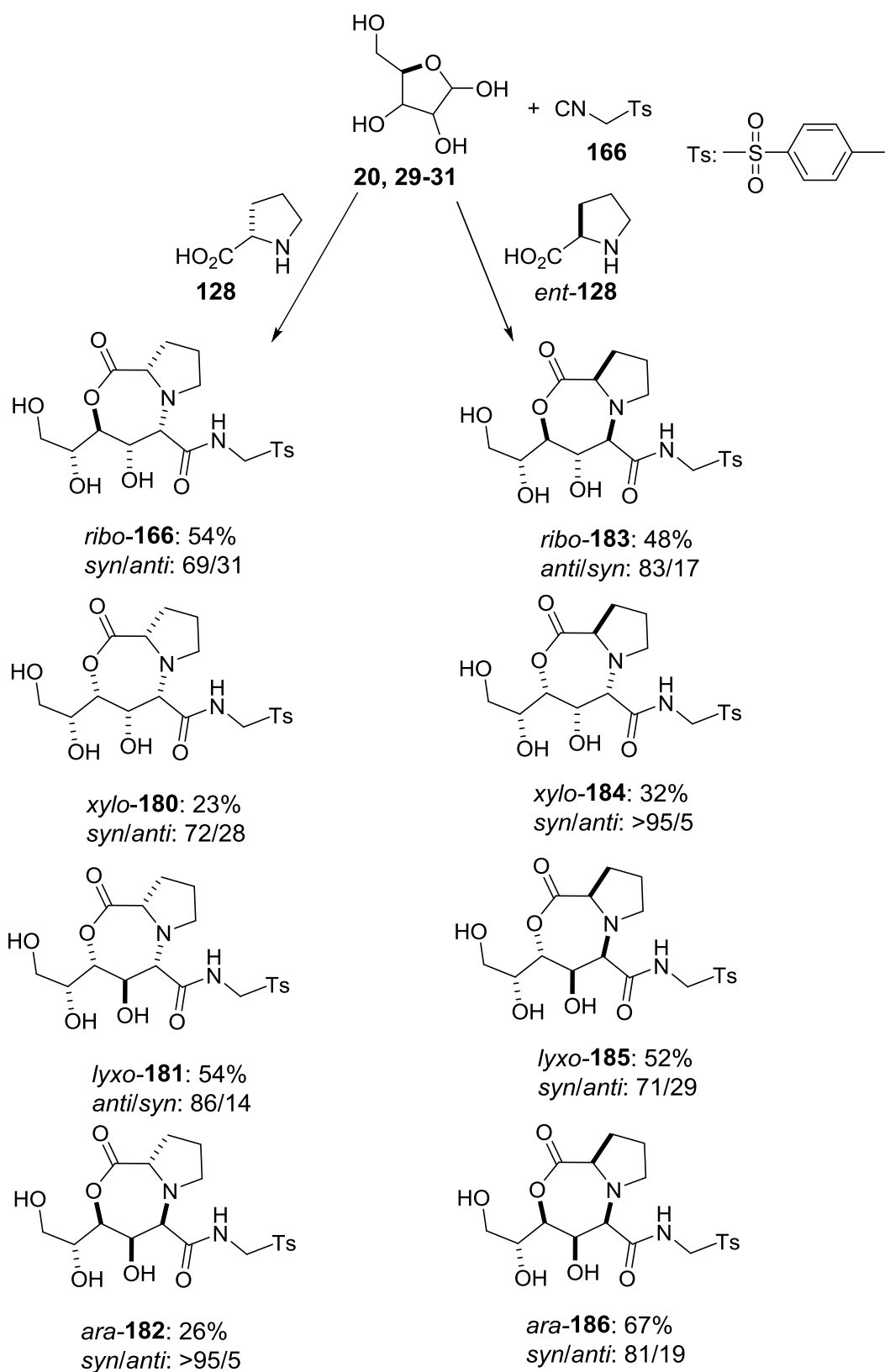


Abb. 52: Untersuchungen zur Diastereoselektivität der entwickelten Kaskadenreaktion.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. L-/D-Prolin, 1,2 Äq Tosylmethylisocyanid **163**, 2 Äq. Pentose, 10 mol% *i*Pr₂NEt, Methanol, 60°C, 3 h.

Zusätzlich kann konstatiert werden, dass die Diastereoselektivitäten für diese Beispiele mit der relativen 1,2-Konfiguration der Produkte korrelieren. Dabei werden höhere Selektivitäten für die Reaktionen von D-Ribose mit D-Prolin und D-Lyxose mit L-Prolin beobachtet, als für die jeweils umgekehrten Kombinationen. In der Reaktion von D-Lyxose mit L-Prolin und Tosylmethylenisocyanid wird sogar ein Diastereomerenüberschuss von >90 % erhalten.

Im Gegensatz zu den Reaktionen unter Verwendung der 2,3-*anti* konfigurierten Pentosen werden unter Einsatz der 2,3-*syn* konfigurierten Kohlenhydrate Arabinose und Xylose sowohl mit L-Prolin, als auch mit D-Prolin die 1,2-*syn* konfigurierten Pseudopeptide als Hauptprodukte erhalten.

Bei Vorliegen dieser relativen Konfiguration des eingesetzten Kohlenhydrates scheint die Definition des neuen Stereozentrums nicht im gleichen Ausmaß von der Konfiguration der eingesetzten Aminosäure bestimmt zu werden. Lediglich die Höhe des Diastereomerenüberschuss der 1,2-*syn*-Produkte variiert in Abhängigkeit von der Konfiguration des α -Kohlenstoffatoms von Prolin. So wird ein Diastereomerenüberschuss von über 90% für das Kaskadenprodukt der Arabinose in der Reaktion mit L-Prolin erhalten, während eine vergleichbare Selektivität in der Reaktion von Xylose und D-Prolin beobachtet wird. Jeweils vergleichbare Präferenzen zur Bildung der 1,2-*syn* konfigurierten Produkte bestehen in den Reaktionen von D-Prolin mit Arabinose und L-Prolin mit Xylose.

Durch die Analyse der erhaltenen Ergebnisse für die vier verschiedenen Pentosen mit verschieden konfigurierten Aminosäuren können Regeln für die stereochemischen Ergebnisse der entwickelten Kaskadenreaktion formuliert werden. Dabei ist sowohl die absolute Konfiguration der 2-Hydroxylgruppe des eingesetzten Kohlenhydrates, sowie dessen relative Konfiguration gegenüber der 3-Hydroxylgruppe und letztendlich auch gegenüber der Konfiguration der eingesetzten Aminosäure bedeutend. So kann die Definition der absoluten Konfiguration des ehemaligen anomeren Zentrums in Reaktionen von 2,3-*anti* konfigurierten Kohlenhydraten durch die Konfiguration der Aminosäure kontrolliert werden. Dadurch hängt für diese Kohlenhydrate auch das Entstehen von 1,2-*syn* oder 1,2-*anti*-Produkten als Hauptisomere von der Konfiguration der Aminosäure ab. Dagegen wird die Stereochemie des C1-Atoms unter Verwendung der 2,3-*syn* konfigurierten Kohlenhydrate nicht durch die Konfiguration der Aminosäure bestimmt. In diesen Fällen wird unabhängig von der Aminosäure die absolute, sowie relative Konfiguration des ehemaligen anomeren Zentrums durch die Konfiguration des C2-Atoms bestimmt.

Als allgemeine Regel für die Höhe der Stereoselektivität kann erfasst werden, dass für alle Beispiele ein höherer Diastereomerenüberschuss erhalten wird, wenn die 2-Hydroxylgruppe des Kohlenhydrates und das α -Kohlenstoffatom der Aminosäure unterschiedliche

Stereodeskriptoren aufweisen. Um die definierten Regeln zu überprüfen, wurden die Experimente unter Verwendung von D- und L-Prolin auf die drei Hexosen Mannose, Glucose und Galactose ausgeweitet (**Abb. 53**). Tatsächlich konnte für alle sechs Beispiele nachgewiesen werden, dass die Voraussagen über die stereochemischen Ergebnisse der Kaskadenreaktion durch die Kenntnis der 2,3-Konfiguration der Kohlenhydrate zutreffen. Dabei werden in den Reaktionen von Mannose, mit 2,3-*anti*-Konfiguration, die Konfigurationen an der C1-Position des Produktes ausgebildet, welche bei dem stereochemischen Pentose-Analog Lyxose isoliert werden. Die absolute Konfiguration des ehemaligen anomeren Zentrums wird somit durch die Konfiguration des Prolins bestimmt. Gleichfalls ist die Diastereoselektivität bezüglich der Bildung des 1,2-*syn*-Hauptisomers unter Verwendung von L-Prolin höher als die Diastereoselektivität zur Bildung des 1,2-*anti*-Produktes in der Reaktion mit D-Prolin. Ebenso können die Diastereomerenüberschüsse der 1,2-*syn*-Produkte von Galactose und Glucose mit D- und L-Prolin mit denen verglichen werden, welche in den Reaktionen mit Xylose erzielt werden.

Sehr gute Distereoselektivitäten von >95/5 bezüglich des 1,2-*syn*-Produktes werden somit in den Reaktionen der Hexosen mit D-Prolin erhalten, wogegen Verhältnisse von ca. 75/25 in den Reaktionen mit L-Prolin erhalten werden. Wie bereits in den Reaktionen der Hexosen mit L-Prolin und Ethylisocyanoacetat festgestellt werden konnte, sind die Ausbeuten der Pseudopeptide der Hexosen etwas geringer als die der vergleichbaren Produkte von Pentosen.

Durch diese umfassenden Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der absoluten Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums im Produkt und der absoluten und relativen Konfiguration der Substrate hergestellt werden, sowie auf Grundlage von erstellten Regeln Voraussagen über stereochemische Ergebnisse gemacht werden.

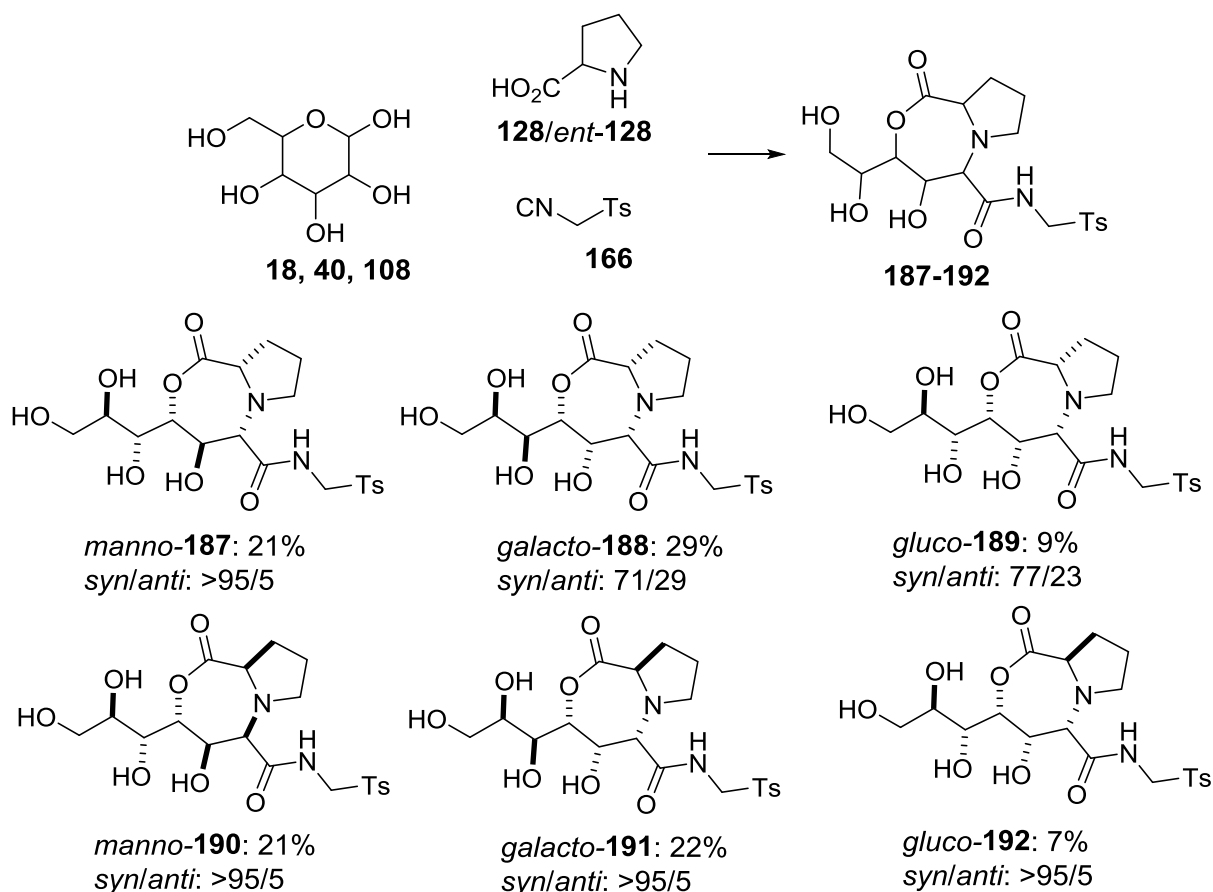


Abb. 53: Überprüfung der Diastereoselektivitätsregeln durch die Reaktionen von Hexosen mit D- und L-Prolin.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. L-/D-Prolin, 1,2 Äq Tosylmethylisocyanid **163**, 2 Äq. Hexose, 10 mol% *i*Pr₂NEt, Methanol, 60°C, 3 h.

3.3.6 Anwendung auf Disaccharide und Dipeptide

Die ausgearbeiteten stereochemischen Regeln, zusammen mit der breiten Anwendbarkeit des beschriebenen Kaskadenprotokolls machen die entwickelte Methode zu einem wertvollen Werkzeug für die Synthese neuer, definierter Pseudoglycopeptide. Um die Anwendbarkeit auf komplexere Substrate zu demonstrieren, wurde die erarbeitete Strategie auf die Reaktionen zwischen dem Disaccharid Maltose **53**, L-Prolin **128** und Ethylisocyanoacetat **150** (**Abb. 54**) und von Ribose mit dem Dipeptid β -Aspartam **194** und Ethylisocyanoacetat (**Abb. 55**) angewandt.

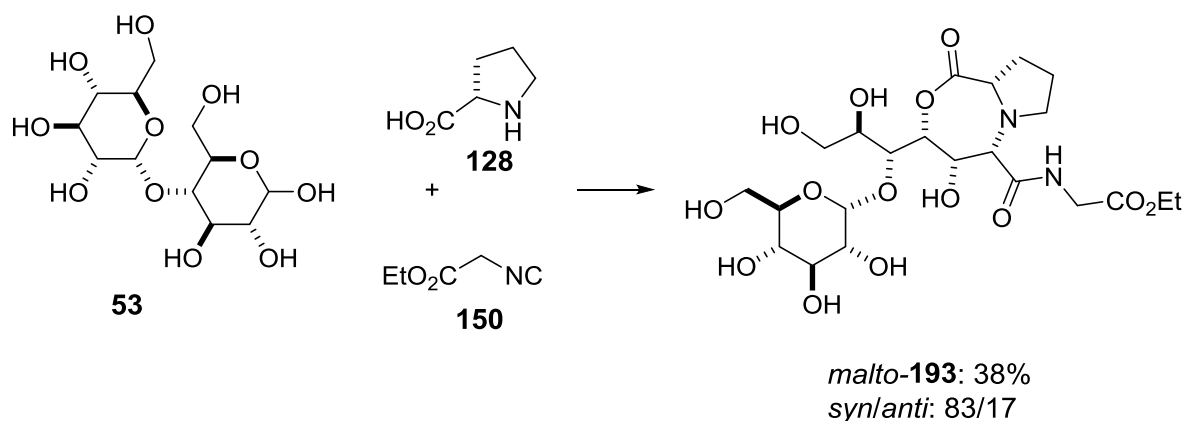


Abb. 54: Umsetzung von Maltose **53** als Vertreter der Disaccharide in der Kaskadenreaktion.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. L-Prolin, 1,2 Äq Ethylisocyanoacetat **150**, 2 Äq.

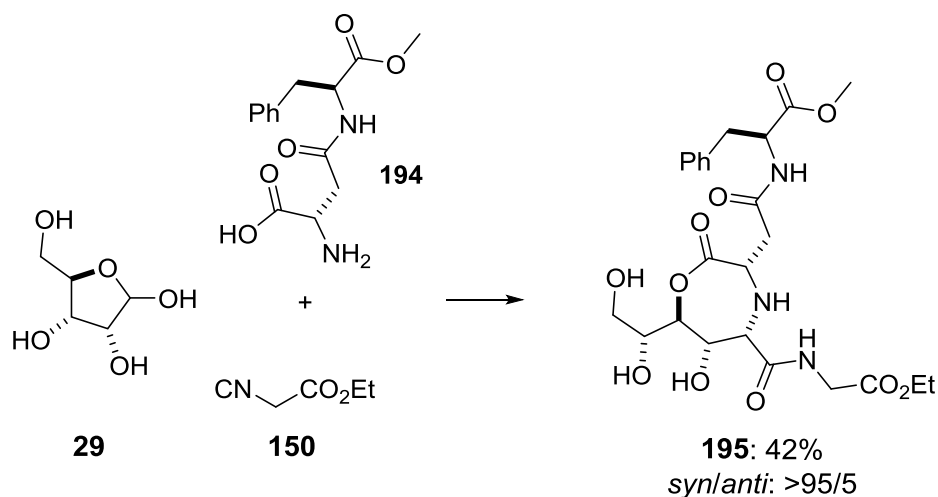


Abb. 55: 5-Zentren-3-Komponenten-Pseudopeptidsynthese unter Verwendung von β -Aspartam als Vertreter der Dipeptide.

^a: Reaktionsbedingungen: 1 Äq. β -Aspartam, 1,2 Äq Ethylisocyanoacetat **150**, 2 Äq. Ribose **29**, 10 mol% *i*Pr₂NEt, Methanol, 60°C, 3 h.

Maltose **53**, 10 mol% *i*Pr₂NEt, Methanol, 60°C, 3 h.

Hierbei konnte bewiesen werden, dass die Kaskadenreaktion sowohl mit Disacchariden, wie auch mit Dipeptiden unter Erhalt der glycosidischen Bindung, wie auch der Peptidbindung der Substrate abläuft. Die komplexen Reaktionsprodukte wurden jeweils in moderater Ausbeute und guten, bzw. sehr guten Diastereomerenüberschüssen isoliert. In beiden Reaktionen wurden dabei, gemäß der formulierten stereochemischen Regeln, die 1,2-*syn*-Produkte als Hauptisomere erhalten. Das Reaktionsprodukt von Maltose in einer

Ausbeute von 38% und einem Diastereomerenverhältnis von 83/17 (*syn/anti*) und das fast diastereomerenreine 1,2-*syn*-Isomer des Dipeptid-Produktes in einer Ausbeute von 42%.

3.3.7 Zusammenfassung

Durch den Wechsel der nucleophilen Spezies von 1,3-Diacrbonylen zu Isocyaniden in der Reaktion mit ungeschützten Kohlenhydraten konnte verglichen mit den vorher beschriebenen Kettenverlängerungsreaktionen ein neuer Additions für die Derivatisierung von Sacchariden eröffnet werden.

Im Vergleich zu der in **Kapitel 3.2** vorgestellten Prolin-katalysierten C-Glycosidierung wird die Aminosäure als Substrat in die Produktstruktur inkorporiert. Die hierbei beobachtete *Ugi*-ähnliche 5-Zentren-3-Komponentenreaktion eröffnet einen selektiven Zugang zu einer bisher nicht beschriebenen Klasse von polyhydroxylierten Pseudopeptiden als siebengliedrige Lactone aus ungeschützten Kohlenhydraten. Gleichzeitig stellt die präsentierte Reaktion die erste protokollierte Übertragung der *Ugi*-Reaktionskaskade auf komplexe Kohlenhydrate dar.

Die vorgestellte Mehrkomponenten-Kaskade ermöglicht den Zugang zu dieser neuartigen Stoffklasse aus ungeschützten Kohlenhydraten in nur einem präparativen Schritt. Dabei sind für die diastereoselektive Synthese der kettenverlängerten Kohlenhydrate keine vorhergehenden Aktivierungen, Schützungen oder anderen Manipulationen der Reaktionspartner nötig. Damit ermöglicht die vorgestellte Kaskadenreaktion einen sehr atomökonomischen Zugangsweg zu einer neuen Klasse hoch funktionalisierter kettenverlängerter Kohlenhydrate. Das einfache präparative Protokoll, die Durchführbarkeit der Reaktion in natürlich vorkommenden Alkoholen als Lösungsmittel, sowie die Notwendigkeit nur eines Aufreinigungsschrittes für die Isolation der aus drei Bausteinen bestehenden Produkte, fundamentieren hierbei die gute ökologische Bilanz und die Effizienz der Kettenverlängerungsreaktion.

Durch den Einsatz einer Vielzahl funktionalisierter primärer- sowie sekundärer L- und D-Aminosäuren ist durch die entwickelte Methode die Synthese eines breiten Spektrums der neuen Pseudoglycopeptide in guten bis sehr guten Ausbeuten möglich. Auf diesem Weg ist nicht nur die Verlängerung der Kohlenstoffkette des eingesetzten Kohlenhydrates möglich, sondern auch die Einführung einer großen Anzahl verschiedener Funktionalitäten und chiraler Bausteine in die Zielstrukturen. Dabei konnte demonstriert werden, dass außer einzelnen Aminosäuren auch Dipeptide als Substrate für den Aufbau des

Pseudopeptidrückgrades genutzt werden können. Durch den Einsatz verschiedener Aminosäuren konnte zudem eine Abhängigkeit der Diastereoselektivität des C-C-Bindungsbildungsvorganges vom sterischen Anspruch des α -Substituenten der eingesetzten Aminosäure und deren Konfiguration beobachtet werden.

Zusätzlich konnte die breite Anwendbarkeit der Kaskadenreaktion auf eine große Anzahl von Kohlenhydraten der Pentose- und Hexosereihe, sowie Maltose als Vertreter für Disaccharide demonstriert werden. In dieser Reihe konnte gezeigt werden, dass die hoch funktionalisierten Produkte verschiedener Kohlenhydrate zwar in vergleichbar guten Ausbeuten erhalten werden können, allerdings eine Abhängigkeit der Konfiguration des installierten Stereozentrums am ehemaligen anomeren Zentrum von der relativen, sowie der absoluten 2,3-Konfiguration der Saccharide beobachtet werden.

Aus extensiven Studien zu stereochemischen Ergebnissen der *Ugi*-ähnlichen Kaskade mit Kohlenhydraten verschiedener Konfiguration der 2,3-Konfiguration, sowie L- und D-Prolin konnten konsistente Regeln für die Diastereoselektivität der C-C-Bindungsknüpfung entwickelt werden.

4 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden drei neue Zugangswege zu kettenverlängerten Kohlenhydraten aus ungeschützten Aldosen entwickelt. Dabei ermöglichen diese Protokolle die Synthese verschiedener Klassen von kettenverlängerten Produkten. Neben der selektiven Darstellung von verzweigten Ketoaldonsäurederivaten konnten effiziente Zugangsstrategien zu hoch funktionalisierten bizyklischen C-Glycosiden und polyhydroxylierten Pseudopeptiden präsentiert werden.

Viele etablierte Methoden ermöglichen die selektive Synthese von Vertretern dieser Verbindungsklassen nur ausgehend von geschützten Substraten. Die dadurch entstehende Notwendigkeit zusätzlicher Reaktionsschritte führt meist dazu, dass diese Strategien sehr zeit-, arbeits- sowie materialaufwendig sind. Die Nutzung toxikologisch bedenklicher und nicht kommerziell erhältlicher Metallkatalysatoren schmälert zusätzlich die ökologische Bilanz dieser Methoden.

Für die direkte Synthese kettenverlängerter Kohlenhydrate aus ungeschützten Aldosen sind bis heute nur wenige Beispiele beschrieben. Dieser Umstand beruht vor allem auf der komplizierten präparativen Nutzbarkeit der Kohlenhydrate. Diese ist unter anderem bedingt durch die hohe Funktionalitätsdichte und die große Anzahl chiraler Zentren. Zudem liegen die natürlich zugänglichen Aldosen fast ausschließlich in ihrer für C-C-Bindungsknüpfungen inaktivierten Halbacetalform vor. Ferner sind für viele der bekannten Protokolle mehrere lineare Stufen notwendig um die naturäquivalenten funktionalisierten Kohlenstoffgerüste aufzubauen, wodurch auch bei diesen eine schlechte Atomökonomie bedingt wird. Daher stellt die Synthese der biologisch hoch relevanten Stoffklasse der kettenverlängerten Kohlenhydrate aus ungeschützten Aldosen immer noch eine große Herausforderung für die organische Synthesechemie dar.

Durch die vorliegende Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein breites Spektrum verschiedener Arten kettenverlängerter Kohlenhydrate aus ungeschützten natürlichen Hexose- und Pentose-Substraten zugänglich ist. Für dieses Ziel konnten neue Kaskadenprotokolle entwickelt werden, welche die Synthese von bioanalogen Stoffgruppen aus ungeschützten Aldosen erlauben. Durch den Einbezug der natürlich vorhandenen Hydroxylgruppen der Aldosen ermöglichen die präsentierten Kaskadenreaktionen einen sehr effektiven Zugang zu hoch funktionalisierten kettenverlängerten Kohlenhydraten, welche in traditionellen totalsynthetischen Sequenzen unter Verwendung von Schutzungsstrategien nur in aufwendigen mehrstufigen Reaktionen zugänglich wären. Zudem konnte gezeigt werden, dass die natürlich vorkommende Chiralität in den verwendeten Substraten für ein stereoselektives Dirigieren der neu installierten Stereozentren nutzbar ist.

In Teil eins und zwei der vorliegenden Arbeit konnte die Synthese von kettenverlängerten Kohlenhydraten durch den Einsatz von 1,3-Dicarbonylverbindungen als Nucleophile vorgestellt werden. Sowohl der diastereoselektive Zugang zu verzweigten Ketoaldonsäurederivaten als auch zu funktionalisierten C-Glycosiden konnte durch die Reaktion von Aldosen mit β -Ketoestern eröffnet werden. Die Steuerung des Reaktionsausganges erfolgt dabei durch die Wahl des eingesetzten Katalysatorsystems. Die Verwendung eines Katalysatorsystems aus Hünig-Base und 2-Pyridon ermöglicht hierbei die Synthese von Ketoaldonsäurederivaten, die Verwendung von Prolin und DBU die Darstellung von diastereomerenreinen, bizyklischen C-Glycosiden. Die Wahl des Katalysatorsystems bewirkt ausgehend von den ungeschützten Aldosen den Ablauf unterschiedlicher Kaskadenschritte. Obwohl für beide Reaktionen die gleichen Substrate verwendet werden, wird jeweils die andere Transformation nicht als Nebenreaktion beobachtet, so dass eine orthogonale Synthese der beiden biologisch relevanten Verbindungsklassen möglich ist. Beide Protokolle sind auf ein breites Spektrum verschiedener β -Ketoester, sowie verschiedene ungeschützte Kohlenhydrate anwendbar. Dadurch wird für die zwei Stoffklassen eine hohe Diversität funktionalisierter Kettenverlängerungsprodukte ermöglicht.

Die Synthese der Ketoaldonsäurederivate erfolgt hierbei in einer Kaskade aus einer *Knoevenagel*-Addition und einer anschließenden intramolekularen Ketalisierung und stellt damit das erste protokollierte Beispiel für eine *Knoevenagel*-Addition an Kohlenhydraten dar. Dabei werden eine strikte *syn*-Selektivität der C-C-Bindungsbildung und eine Kontrolle der Ausbildung der relativen internen Konfiguration durch die 2,3-Hydroxylgruppen der Kohlenhydrate konstatiert. Zudem wurde demonstriert, dass die interne Konfiguration nicht nur ausgehend von den eingesetzten Kohlenhydraten vorhergesagt werden kann, sondern durch einfache chemische Manipulationen beeinflusst werden kann. Dabei wurde gezeigt, dass durch eine Tritylierung der terminalen Hydroxylgruppe der Kohlenhydrate eine Inversion der internen Diastereoselektivität ermöglicht wird und somit die Konfiguration der Kettenverlängerungsprodukte kontrolliert werden kann.

Durch den Einsatz von Prolin als Katalysator für die Reaktion zwischen ungeschützten Kohlenhydraten und β -Ketoestern konnte ein hoch effizienter und diastereoselektiver Zugang zu funktionalisierten bizyklischen C-Glycosiden eröffnet werden. Die Kaskadenreaktion, bestehend aus einer *Knoevenagel*-Kondensation, einer intramolekularen Ketalisierung und einer *Oxa-Michael*-Reaktion ermöglicht somit die Synthese der komplexen Produkte in nur einem präparativen Schritt in sehr guten Ausbeuten. Im Reaktionsverlauf werden dabei drei neue Stereozentren hoch diastereoselektiv gebildet. Dabei wird unabhängig von der Konfiguration der Aldosen und dem Substitutionsmuster der β -Ketoester eine ausgezeichnete Diastereoselektivität beobachtet. Diese wird allein durch die Konfiguration

der C2-Hydroxylgruppe der Aldosen kontrolliert und dadurch explizit vorhersagbar. Verglichen mit etablierten Strategien für die Synthese von C-Glycosiden wird mit dem vorgestellten Protokoll die Synthese einer hohen Diversität dieser natürlich hoch relevanten Stoffklasse in nur einem Reaktionsschritt, ohne den Bedarf von Schutzgruppen und den Verlust von Funktionalitäten der Substrate ermöglicht. Zusätzlich konnten entscheidende Intermediate der C-Glycosiderung durch NMR-Experimente charakterisiert werden. Dadurch konnten wichtige Erkenntnisse für die Entwicklung eines konsistenten Reaktionsmechanismus für die Kaskade erhalten werden und die hohe substratspezifische Selektivität erklärt werden.

Im dritten Teil der Arbeit wurde eine hoch effektive 5-Zentren-3-Komponentenreaktion für die Synthese von polyhydroxylierten Pseudopeptiden aus ungeschützten Sacchariden, natürlichen Aminosäuren und Isonitrilen entwickelt. Damit stellt diese Drei-Komponenten-Kaskade das erste Beispiel für die Anwendung einer *Ugi*-ähnlichen Reaktion mit ungeschützten Aldosen dar. Durch die hohe Diversität der eingesetzten Bausteine ist so ein großes Spektrum dieser neuartigen Pseudopeptidklasse in nur einem präparativ einfachen atomökonomischen Reaktionsschritt möglich. Dabei konnte sowohl der Einsatz von L- und D-Aminosäuren, als auch verschiedener Monosaccharide, aber auch die Möglichkeit zur Anwendung auf Disaccharide und Dipeptide demonstriert werden. Zudem konnte durch Studien mit verschiedenen Kohlenhydraten und verschiedenen konfigurierten Aminosäuren konsistente Regeln für die substratabhängige Diastereoselektivität der Kettenverlängerungsreaktion erarbeitet werden.

In dieser Dissertation wurden drei neue Kaskadenstrategien für eine chemo- und diastereoselektive Kettenverlängerung ungeschützter Kohlenhydrate erarbeitet. Die Methoden ermöglichen die Synthese von Vertretern drei verschiedener Substanzklassen mit hoher Diversität. Damit konnte eine bedeutende Erweiterung des bestehenden Repertoires von Methoden für die Verlängerung ungeschützter Kohlenhydrate erreicht werden. In den entwickelten Methoden kommen ausschließlich organische Aminbasen oder natürlich vorkommende Aminosäuren als Katalysatoren zum Einsatz. Diese Organokatalysatoren sind leicht zugänglich, kommerziell erhältlich, können zum Teil aus der Natur gewonnen werden und sind tolerant gegenüber Luftsauerstoff sowie Feuchtigkeit. Die kettenverlängerten Produkte können in nur einem präparativen Schritt mit jeweils der Notwendigkeit nur eines Aufreinigungsschrittes erhalten werden. Ferner verlaufen alle entwickelten Kaskaden unter Erhalt der Funktionalitäten und Stereozentren der Substrate. Die entwickelten Transformationen bestechen durch ihre hohe Atomökonomie, wie auch durch ihre sehr gute ökologische und ökonomische Bilanz und erfüllen damit die Anforderungen an nachhaltige Synthesemethoden.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Die während der Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden über NMR-Spektroskopie (^1H , ^{13}C , DEPT, H,H-COSY, HSQC, NOESY) und hochauflösende Massenspektroskopie identifiziert.

Die Ermittlung der Diastereomerenverhältnisse erfolgte durch ^1H -NMR-Spektroskopie.

Die für die Synthesen verwendeten Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung oder Aufbereitung verwendet.

Bei den Synthesen und chromatographischen Methoden verwendete Lösungsmittel wurden bei einer Temperatur von 40 °C unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt.

5.1.1 Lösungsmittel und Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen *Aldrich*, *Merck*, *Acros Organics* und *TCI-Chemicals* bezogen und wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet.

5.1.2 Analytische Methoden

5.1.2.1 Kernmagnetische Resonanzspektroskopie

Die NMR-Experimente wurden an Messgeräten der Reihen *Bruker AV-500*, beziehungsweise *Bruker AV-300* durchgeführt. Die Messfrequenzen lagen bei 500 MHz bzw. 300 MHz für ^1H - NMR-Spektren und bei 125 MHz bzw. 75 MHz für ^{13}C -NMR-Spektren. Die chemische Verschiebung wurde relativ zu Tetramethylsilan angegeben und die Spektren mittels des jeweiligen LM-Restsignals kalibriert. Zur Angabe der Multiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quadruplett, sept = Septett, m = Multipllett.

5.1.2.2 Hochauflösende Massenspektroskopie

Messungen mittels Elektronensprayionisation (ESI) fanden an einem *LTQ-FT-ICR* Spektrometer der Firma *Finnegan* statt. Hierfür wurden die Probesubstanzen in Methanol oder in einem Methanol/Wasser/Ameisensäuregemisch gelöst.

5.1.3 Einwaagen

Einwaagen wurden mit einer *BP 310S* Waage der Firma *Sartorius* durchgeführt.

5.1.4 Chromatographische Methoden

5.1.5.1 Präparative Säulenchromatographie

Präparative Säulenchromatographie wurde in Glassäulen unter Verwendung von Kieselgel 60 (Partikelgröße 40 – 63 μm) der Firma *Merck* durchgeführt. Als Elutionsmittel wurden Lösungsmittelgemische aus DCM und Methanol in Zusammensetzungen von 8/2 bis 9/1 durchgeführt.

5.1.5.2 Dünnschichtchromatographie

Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch verfolgt. Es wurden Kieselgel 60-Glasplatten mit Fluoreszenz-Indikator (F_{254}) der Firma *Merck* verwendet. Die verwendeten Laufmittel bestanden aus Lösungsmittelgemischen aus DCM und Methanol. Die Zusammensetzungen betrugen zwischen 8/2 + 2 % Wasser und 9/1. Die Detektion erfolgte durch entwickeln mit folgendem Reagenz:

1 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ und 2,5 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in 100 ml 1,8 M H_2SO_4

5.2 Knoevenagel-Addition an ungeschützten Kohlenhydraten

5.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

5.2.1.1 Protokoll für die Optimierung der Reaktionsparameter

150 mg (1 mmol, 1 eq) Ribose, 117 – 650 mg (0.9 – 5 mmol, 0.9 – 5 eq) Acetessigsäureethylester, 5 mmol – 50 mmol der jeweiligen Aminbase und 0 - 5 mmol Pyridon wurden in 0.2 – 1 ml des jeweiligen Lösungsmittels gelöst und 12 – 96 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Die Ergebnisse der Optimierungsarbeiten sind in den **Tabellen 3-5** dargestellt.

Reaktionszeit ^a	Ausbeute [%]
12	20
24	22
36	25
60	27
72	28
120	26

Tabelle 3: Abhängigkeit der Ausbeute von der Reaktionszeit unter Verwendung von DMSO als Lösungsmittel

^a Reaktionsbedingungen: 1 mmol Ribose, 1.5 mmol Acetylessigsäureethylester, 20 mol% *i*Pr₂NEt, 0.5 ml DMSO, RT

Nummer ^a	<i>i</i> Pr ₂ NEt	2-Pyridon	Ausbeute	dr ^b
1	5 mol%	25 mol%	26 %	60/40
2	50 mol%	25 mol%	27 %	68/32
3	20 mol%	5 mol%	28 %	63/37
4	20 mol%	50 mol%	36 %	63/37
5	20 mol%	25 mol%	42 %	63/37

Tabelle 4: Optimierung des Katalysatorsystems bestehend aus *i*Pr₂NEt und 2-Pyridon.

^a 1 mmol Ribose, 0.5 ml DMSO, 1.5 mmol Acetessigester, RT, 72 h

^b Diastereomerenverhältnis *syn*, *syn* – Produkt/*anti*, *syn* - Produkt

Nummer	Katalysator	2-Pyridon	Ausbeute ^a	dr
1	(+)- <i>N</i> -Methylephedrin	-	29 %	60/40
2	(+)- <i>N</i> -Methylephedrin	25 mol%	32 %	63/37
3	(-)- <i>N</i> -Methylephedrin	-	27 %	63/37
4	(-)- <i>N</i> -Methylephedrin	25 mol%	30 %	63/37
5	Cinchonin	-	15 %	56/44
6	Cinchonidin	-	14 %	60/40

Tabelle 5: Auswirkungen des Einsatzes chiraler Basen auf die Diastereoselektivität.

^a Reaktionsbedingungen: 1mmol Ribose, 1.5 mmol Acetylessigsäureethylester, 0.5 ml DMSO, 72 h

5.2.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reaktion von Pentosen und Hexosen mit Acetessigsäureethylester

150 mg (1 mmol, 1 eq) der jeweiligen Pentose oder 180 mg (1 mmol, 1 eq) der jeweiligen Hexose, 195 mg (1.5 mmol, 1.5 eq) Acetessigsäureethylester, 24 mg (0.25 mmol, 0.25 eq) 2-Pyridon und 26 mg (0.2 mmol, 0.2 eq) *N,N*-Diisopropylethylamin wurden in 0.5 ml DMSO gelöst und 72 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Mischung wurde über Säulenchromatographie unter Verwendung von Lösungsmittelgemischen aus DCM/Methanol (9/1 - 8/2) gereinigt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Produkte wurden als farblose Öle erhalten.

5.2.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Schützung der primären Hydroxylgruppe der Pentosen mit Tritylchlorid nach *Kam et al.*¹⁴⁰

3 g (20 mmol, 1 äq) der jeweiligen Pentose wurden bei 25°C in 10 ml Pyridin gelöst und 6,16 g (22 mmol, 1,1 äq) Tritylchlorid portionsweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Pyridin unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand mittels Säulenchromatographie unter Verwendung eines Lösungsmittelgemisches aus PE/DCM/Methanol (6/3,5/0,5) getrennt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die terminal tritylierten Produkte wurden als farblose Feststoffe erhalten.

5.2.1.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reaktion von 5-tritylierten Pentosen mit Acetessigsäureethylester

523 mg (1 mmol, 1 äq) der jeweiligen 5-tritylierten Pentose, bzw. 507 mg (1 mmol, 1 äq) 5-tritylierter Desoxiribose, 195 mg (1.5 mmol, 1.5 eq) Acetessigsäureethylester, 24 mg (0.25 mmol, 0.25 eq) 2-Pyridon und 26 mg (0.2 mmol, 0.2 eq) *N,N*-Diisopropylethylamin wurden in 0.5 ml DMSO gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Mischung wurde über Säulenchromatographie unter Verwendung von Lösungsmittelgemischen aus DCM/Methanol (95/5 - 9/1) gereinigt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Produkte wurden als farblose Feststoffe erhalten.

5.2.1.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reaktion von Ribose mit verschiedenen β -Keto-Carbonsäuren

150 mg (1 mmol, 1 eq) Ribose, 1.5 mmol (1.5 eq) des Ketocarbonsäureesters, 24 mg (0.25 mmol, 0.25 eq) 2-Pyridon und 26 mg (0.2 mmol, 0.2 eq) *N,N*-Diisopropylethylamin wurden in 0.5 ml DMSO gelöst und 72 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Mischung wurde mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Lösungsmittelgemischen aus DCM/Methanol (9/1 - 8/2) gereinigt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Produkte wurden als farblose Öle erhalten.

5.2.2 Charakterisierung der Produkte

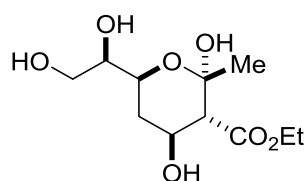
98

Die Verbindung wurde nach **AAV 5.2.1.2** synthetisiert und als farbloses Öl in einer Ausbeute von 45 % (119 mg) und einer Diastereomerenreinheit von über 95 % erhalten.

Ausbeute: 45% (119 mg), *syn/anti*: >95/5

HRMS : calc. for: $C_{11}H_{19}O_7$: 263.1136 found: 263.1134

(2*S*,3*R*,4*S*,6*S*)-ethyl 6-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-2,4-dihydroxy-2-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (**98**)



¹H-NMR (500 MHz, dms_o-D₆) δ [ppm] = 4.10 (dq, *J* = 10.9, 7.1 Hz, 1H), 4.08 – 4.05 (m, 1H), 4.02 (dq, *J* = 10.9, 7.1 Hz, 1H), 3.70 (ddd, *J* = 11.8, 5.8, 1.9 Hz, 1H), 3.46 – 3.41 (m, 1H), 3.33 (ddd, *J* = 11.27, 5.8, 5.1 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 11.27, 5.8 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.89 (ddd, *J* = 12.4, 4.8, 2.0 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 – 1.12 (m, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, dms_o-D₆) δ [ppm] = 170.10, 95.66, 73.59, 68.17, 64.77, 63.15, 59.68, 59.51, 35.21, 28.49, 14.23.

[α]_D^{25°C} = +35 (C=1, MeOH)

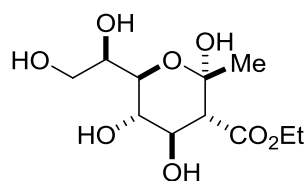
99

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.2**. Die einzelnen Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 63/37 und in einer Ausbeute von 42 % (117 mg) erhalten.

Ausbeute: 42% (117 mg), *syn/anti*: 63/37

HRMS : calc. for: C₁₁H₁₉O₈[−]: 279.1085 found: 279.1082

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-ethyl 6-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-2,4,5-trihydroxy-2-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (*syn*-**99**)

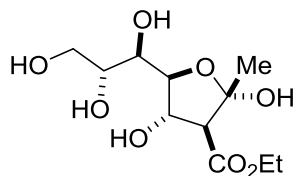


¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.29 – 4.19 (m, 2H), 4.08 (dd, *J* = 11.1, 9.0 Hz, 1H), 3.98 (ddd, *J* = 7.4, 3.5, 3.1 Hz, 1H), 3.87 – 3.83 (m, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.9, 7.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 10.2, 9.0 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 171.83, 96.14, 72.56, 72.07, 71.99, 70.64, 62.30, 62.27, 57.56, 26.73, 13.29.

[α]_D^{25°C} = -30 (C=1, MeOH)

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-ethyl 2,4-dihydroxy-2-methyl-5-((1*S*,2*S*)-1,2,3-trihydroxypropyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate (*anti*-**99**)



¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.92 (dd, J = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 6.7, 5.2 Hz, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.70 – 3.65 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.68 – 3.66 (m, 1H), 3.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 170.72, 103.75, 82.52, 72.54, 72.12, 70.83, 62.40, 61.95, 61.02, 25.62, 13.29.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ = -3 (C=1, MeOH)

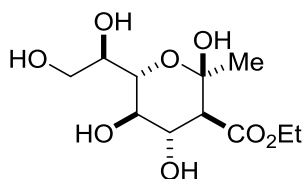
105

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.2**. Die einzelnen Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 80/20 und in einer Ausbeute von 38 % (106 mg) erhalten.

Ausbeute: 38% (105 mg), *syn/anti*: 80/20

HRMS : calc. for: C₁₁H₁₉O₈⁻: 279.1085 found: 279.1082

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-ethyl 6-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-2,4,5-trihydroxy-2-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (*syn*-**105**)

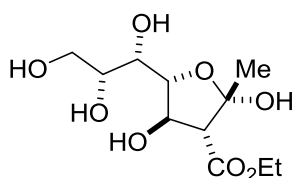


¹H-NMR (300 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.29 - 4.17 (m, 2H), 4.10 (dd, J = 11.1, 9.1 Hz, 1H), 4.01 (ddd, J = 7.2, 5.7, 1.3 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 10.0, 1.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 11.6, 7.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 10.1, 9.2 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 4H).

¹³C-NMR (75 MHz, D₂O) δ [ppm] = 172.57, 96.86, 71.70, 71.35, 70.38, 69.14, 63.60, 62.96, 58.37, 27.43, 14.00.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ = -51 (C=1, MeOH)

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-ethyl 2,4-dihydroxy-2-methyl-5-((1*S*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate (*anti*-**105**)



¹H-NMR (300 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.89 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 3.83 (ddd, J = 10.2, 5.2, 2.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 3.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, D₂O) δ [ppm] = 171.43, 104.73, 82.65, 74.92, 72.74, 71.41, 63.45, 63.00, 61.94, 26.31, 13.98.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ = -4 (C=1, MeOH)

106

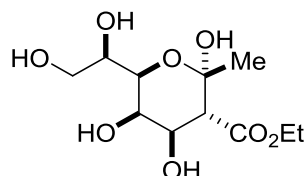
Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.2** und die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 20/80 und in einer Ausbeute von 25 % (70 mg) erhalten.

Ausbeute: 25% (70 mg), *anti/syn*: 80/20

HRMS : calc. for: C₁₁H₁₉O₈: 279.1085

found: 279.1085

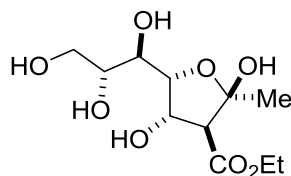
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-ethyl 6-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-2,4,5-trihydroxy-2-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (*anti*-**106**)



¹**H-NMR** (500 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.26 – 4.23 (m, 2H), 4.07 – 4.06 (m, 1H), 3.83 – 3.79 (m, 1H), 3.62 – 3.59 (m, 1H), 2.84 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³**C-NMR** (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 173.43, 97.00, 70.70, 69.65, 68.45, 66.72, 63.61, 62.84, 53.52, 27.73, 13.99.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-ethyl 2,4-dihydroxy-2-methyl-5-((1*R*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate (*syn*-**106**)



¹**H-NMR** (500 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.83 (dd, J = 9.6, 7.8 Hz, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 3.89 – 3.85 (m, 1H), 3.83 – 3.79 (m, 1H), 3.71 – 3.66 (m, 1H), 3.67 – 3.64 (m, 1H), 3.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

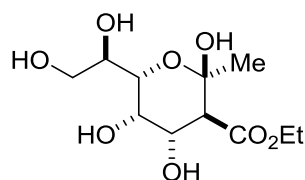
¹³**C-NMR** (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 171.38, 104.00, 82.34, 72.15, 71.92, 70.19, 63.50, 62.93, 61.25, 26.55, 13.99.

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.2** und die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 33/67 und in einer Ausbeute von 10 % (28 mg) erhalten.

Ausbeute: 10% (28 mg), *anti/syn*: 67/33

HRMS : calc. for: $C_{11}H_{19}O_8^-$: 279.1085 found: 279.1085

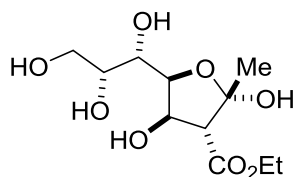
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-ethyl 6-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-2,4,5-trihydroxy-2-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (*anti*-**107**)



¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.30 – 4.24 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 7.6, 5.6, 3.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 12.3, 5.6 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 173.44, 96.88, 72.01, 71.92, 68.24, 68.04, 62.87, 62.39, 53.54, 27.68, 13.99.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-ethyl 2,4-dihydroxy-2-methyl-5-((1*S*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate (*syn*-**107**)



¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.78 (dd, J = 9.6, 7.3 Hz, 1H), 4.30 – 4.24 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 7.3, 5.1 Hz, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 5.1, 4.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, J =

11.6, 4.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.6, 6.9$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.29, (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D_2O) δ [ppm] = 171.37, 104.25, 83.30, 72.91, 72.81, 72.27, 71.80, 63.19, 62.97, 26.48, 13.99.

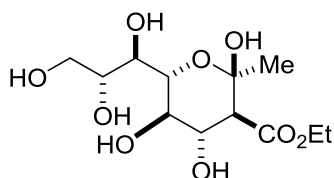
109

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.2** und die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 84/16 und in einer Ausbeute von 20 % (62 mg) erhalten.

Ausbeute: 20% (62 mg), *syn/anti*: 84/16

HRMS : calc. for: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_9$: 309.1191 found: 309.1188

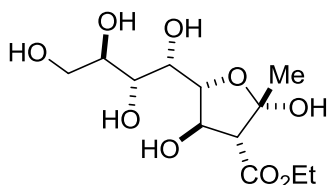
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-ethyl 2,4,5-trihydroxy-2-methyl-6-((1*R*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (*syn*-**109**)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ [ppm] = 4.33 – 4.22 (m, 2H), 4.15 (dd, $J = 11.1, 9.1$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 11.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 3.76 (ddd, $J = 7.6, 6.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 11.7, 6.5$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 10.0, 9.1$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D_2O) δ [ppm] = 171.91, 96.22, 70.69, 70.61, 70.14, 69.62, 67.84, 63.24, 62.27, 57.75, 26.82, 13.32.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-ethyl 2,4-dihydroxy-2-methyl-5-((1*S*,2*R*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate (*anti*-**109**)



¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.92 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.22 – 4.19 (m, 1H), 3.99 – 3.96 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 3.81 – 3.77 (m, 1H), 3.71 – 3.68 (m, 1H), 3.67 – 3.64 (m, 1H), 3.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 170.77, 104.10, 81.86, 71.30, 70.54, 69.78, 68.25, 63.09, 61.30, 56.65, 25.60, 13.27.

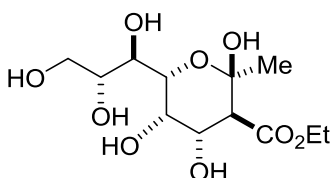
110

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.2** und die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 43/57 und in einer Ausbeute von 5 % (16 mg) erhalten.

Ausbeute: 5% (16 mg), *anti/syn*: 57/43

HRMS : calc. for: C₁₂H₂₁O₉: 309.1191 found: 309.1192

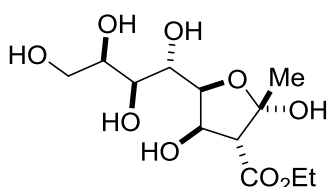
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-ethyl 2,4,5-trihydroxy-2-methyl-6-((1*R*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (*anti*-**110**)



¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.31 – 4.21 (m, 2H), 4.28 – 4.26(m, 1H), 4.05 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 5.9, 4.7 Hz, 1H), 3.84 – 3.79 (m, 1H), 3.79 – 3.77 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 11.6, 6.8 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 173.47, 104.27, 73.47, 71.75, 71.48, 70.02, 68.27, 62.89, 62.77, 53.46, 27.65, 13.97.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-ethyl 2,4-dihydroxy-2-methyl-5-((1*S*,2*R*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate (*syn*-**110**)



¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.73 (dd, J = 9.4, 7.2 Hz, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 7.2, 6.9 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.8, 2.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.81 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 8.66, 1.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 171.38, 96.91, 83.89, 73.66, 71.80, 71.45, 71.06, 70.13, 63.53, 62.97, 61.46, 49.53, 26.46, 13.97.

111

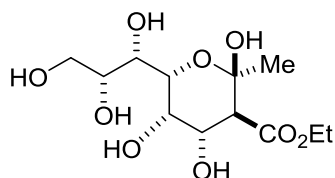
Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.2** und die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 16/84 und in einer Ausbeute von 17 % (53 mg) erhalten.

Ausbeute: 17% (53 mg), *anti/syn*: 84/16

HRMS : calc. for: C₁₂H₂₁O₉: 309.1191

found: 309.1193

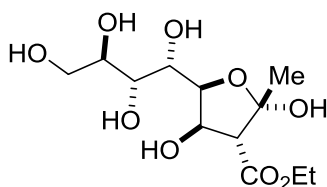
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-ethyl 2,4,5-trihydroxy-2-methyl-6-((1*S*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (*anti*-**111**)



¹H-NMR (300 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.31 – 4.22 (m, 2H), 4.26 – 4.23 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 3.1, 1.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 9.6, 1.1 Hz), 3.93 – 3.89 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz), 3.71 – 3.68 (m, 2H), 2.86 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, D₂O) δ [ppm] = 172.79, 96.34, 69.97, 69.22, 67.84, 67.68, 66.08, 63.00, 62.17, 52.88, 27.04, 13.26.

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-ethyl 2,4-dihydroxy-2-methyl-5-((1*S*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate (*syn*-**111**)

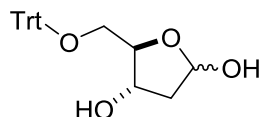


¹H-NMR (300 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.89 (dd, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 2H), 4.17 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.21 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, D₂O) δ [ppm] = 170.73, 103.23, 81.66, 71.10, 70.08, 70.03, 67.90, 63.09, 62.24, 60.52, 25.82, 13.26.

(4*S*,5*R*)-5-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-2,4-diol (**102**)

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.3** und das Produkt wurde als farbloser, amorpher Feststoff isoliert.



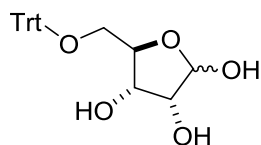
¹H-NMR (500 MHz, CD₃Cl) δ [ppm] = 7.40 – 7.08 (m, 15H), 5.47 (dd, *J* = 5.25, 2.63 Hz, 1H), 4.26 (ddd, *J* = 7.99, 5.25, 4.43 Hz, 1H), 4.18 – 4.15 (m, 1H), 3.04 (dd, *J* = 9.87, 4.43 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 9.87, 5.25 Hz, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ [ppm] = 143.33, 128.71, 127.88, 127.71, 99.41, 86.60, 73.53, 64.31, 41.03.

HRMS : calc. for: C₂₄H₂₃O₄: 375.1602 found: 375.1602

(3*R*,4*S*,5*R*)-5-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-2,3,4-triol (**101**)

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.3** und das Produkt wurde als farbloser, amorpher Feststoff isoliert.



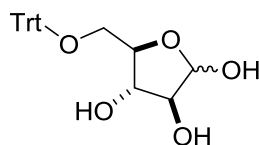
¹H-NMR (500 MHz, CD₃Cl) δ [ppm] = 7.38 – 7.05 (m, 15H), 5.27 (d, *J* = 4.40 Hz, 1H), 4.11 (ddd, *J* = 10.51, 3.25 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 9.69, 4.40 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 3.25, 9.69 Hz, 1H), 3.17 – 2.98 (dd, *J* = 10.51, 4.26 Hz, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ [ppm] = 143.67, 128.69, 127.91, 127.12, 96.75, 86.83, 83.11, 75.85, 71.76, 64.13.

HRMS : calc. for: C₂₄H₂₄O₅⁻: 391.1551 found: 391.1550

(3S,4S,5R)-5-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-2,3,4-triol (**113**)

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.3** und das Produkt wurde als farbloser, amorpher Feststoff isoliert.



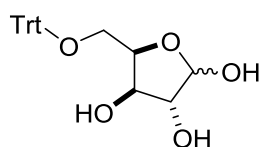
¹H-NMR (500 MHz, CD₃Cl) δ [ppm] = 7.52 – 7.21 (m, 15H), 5.27 (d, *J* = 4.36 Hz, 1H), 4.39 (ddd, *J* = 8.87, 6.51, 4.34 Hz, 1H), 4.26 (ddd, 9.08, 5.99, 3.24 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 8.87, 5.87 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 5.87, 4.36 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.75, 3.24 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 10.75, 5.99 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ [ppm] = 143.05, 128.80, 127.94, 127.43, 95.90, 85.13, 80.15, 78.03, 63.85.

HRMS : calc. for: C₂₄H₂₄O₅⁻: 391.1551 found: 391.1550

(3R,4R,5R)-5-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-2,3,4-triol (**114**)

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.3** und das Produkt wurde als farbloser, amorpher Feststoff isoliert.



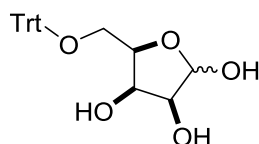
¹H-NMR (500 MHz, CD₃Cl) δ [ppm] = 7.55 – 7.24 (m, 15H), 5.54 (d, *J* = 3.94 Hz, 1H), 4.41 – 4.37 (m, 1H), 4.28 (dd, *J* = 7.37, 4.67 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 7.37, 3.94 Hz, 1H), 3.52 – 3.46 (m, 1H), 3.32 – 3.27 (m, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ [ppm] = 143.45, 128.55, 128.07, 127.69, 96.14, 80.87, 80.05, 77.23, 62.64.

HRMS : calc. for: C₂₄H₂₄O₅⁺: 391.1551 found: 391.1552

(3S,4R,5R)-5-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-2,3,4-triol (**112**)

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.3** und das Produkt wurde als farbloser, amorpher Feststoff isoliert.



¹H-NMR (500 MHz, CD₃Cl) δ [ppm] = 7.57 – 7.16 (m, 15H), 5.24 (d, *J* = 3.76 Hz, 1H), 4.39 (ddd, *J* = 8.87, 6.51, 4.34 Hz, 1H), 4.18 (dd, 8.87, 4.59 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 4.59, 3.76 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 11.75, 4.34 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 11.75, 6.51 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃Cl) δ [ppm] = 143.86, 128.57, 127.38, 126.65, 123.84, 101.50, 79.08, 77.59, 71.45, 63.09.

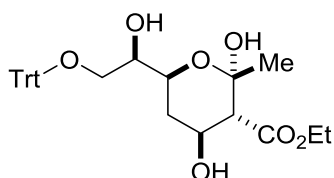
HRMS : calc. for: C₂₄H₂₄O₅⁺: 391.1551 found: 391.1551

(2S,3R,4S,6S)-ethyl 2,4-dihydroxy-6-((S)-1-hydroxy-2-(trityloxy)ethyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3-carboxylate (**103**)

Die Verbindung wurde nach **AAV 5.2.1.4** synthetisiert und als farbloses Öl in einer Ausbeute von 75 % und einer Diastereomerenreinheit von über 95 % erhalten.

Ausbeute: 75% (380 mg), *syn/anti*: >95/5

HRMS : calc. for: C₃₀H₃₂O₆Na: 511.2093 found: 511.2091



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ [ppm] = 7.54 – 7.17 (m, 15H), 4.32 (ddd, *J* = 11.07, 8.17, 4.61 Hz, 1H), 4.25 – 3.97 (m, 2H), 3.82 (dq, *J* = 11.09, 5.93 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 12.02, 3.88 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 12.02, 6.01 Hz, 1H), 3.14 – 3.09 (m, 1H), 2.32 – 2.28 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 11.07 Hz, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.51 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ [ppm] = 171.15, 144.25, 128.50, 127.43, 126.68, 95.97, 86.54, 72.65, 71.90, 68.80, 64.61, 60.35, 54.15, 33.95, 27.33, 13.17.

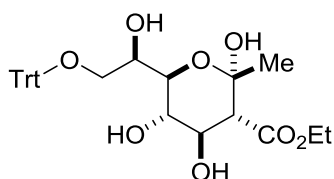
[α]_D^{25°C} = +15 (C=1, MeOH)

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.4**. Die einzelnen Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 37/63 und einer Ausbeute von 75% erhalten.

Ausbeute: 75% (392 mg), *syn/anti*: 37/63

HRMS : calc. for: C₃₀H₃₈O₈N: 540.2594 found: 540.2592

(2S,3R,4R,5S,6R)-ethyl 2,4,5-trihydroxy-6-((S)-1-hydroxy-2-(trityloxy)ethyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3-carboxylate (*syn*-**104**)

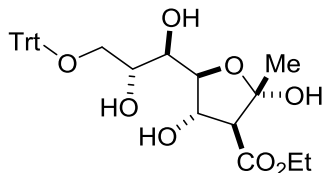


¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ [ppm] = 7.51 – 7.18 (m, 15H), 4.21 – 4.12 (m, 2H), 4.08 (dd, *J* = 10.98, 8.96 Hz, 1H), 3.98 (ddd, *J* = 7.86, 6.52, 3.82 Hz, 1H), 3.81 – 3.78 (m, 1H), 3.39 – 3.23 (m, 2H), 3.34 (dd, *J* = 10.21, 8.96 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 10.98 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.18 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ [ppm] = 170.65, 145.38, 129.91, 128.67, 128.00, 96.89, 87.88, 73.86, 73.50, 73.01, 72.66, 66.24, 61.77, 59.24, 28.18, 14.42.

[α]_D^{25°C} = +24 (C=1, MeOH)

(2S,3S,4S,5S)-ethyl 5-((1R,2R)-1,2-dihydroxy-3-(trityloxy)propyl)-2,4-dihydroxy-2-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate (*anti* -**104**)



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ [ppm] = 7.51 – 7.18 (m, 15H), 4.99 (dd, J = 9.00, 6.63 Hz, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 4H), 4.01 (dd, J = 6.63, 4.04 Hz, 1H), 3.84 (ddd, J = 10.67, 6.52, 4.04 Hz, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 2.93 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.18 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 172.00, 145.38, 129.91, 128.67, 128.00, 104.56, 87.88, 85.31, 73.99, 73.29, 72.28, 66.64, 63.30, 61.90, 26.89, 14.42.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ = -10 (C=1, MeOH)

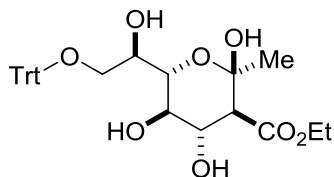
115

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.4**. Die einzelnen Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 29/71 und einer Ausbeute von 48% erhalten.

Ausbeute: 48% (251 mg), *syn/anti*: 29/71

HRMS : calc. for: C₃₀H₃₈O₈N: 540.2594 found: 540.2592

(2R,3S,4S,5R,6R)-ethyl 2,4,5-trihydroxy-6-((S)-1-hydroxy-2-(trityloxy)ethyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3-carboxylate (*syn*-**115**)

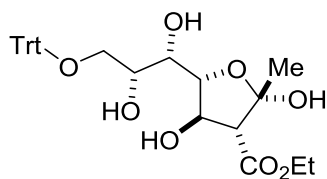


¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ [ppm] = 7.57 – 7.25 (m, 15H), 4.26 – 4.20 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 11.28, 9.67 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 8.34, 6.26, 2.94 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 10.02, 1.41 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 9.30, 7.28 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 9.30, 6.19 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 10.98, 10.21 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 11.28 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.31 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ [ppm] = 172.19, 145.76, 130.25, 129.05, 128.49, 97.03, 87.74, 73.53, 73.18, 72.38, 71.70, 66.54, 61.74, 59.58, 28.21, 14.72.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ = -17 (C=1, MeOH)

(2S,3R,4R,5R)-ethyl 5-((1S,2R)-1,2-dihydroxy-3-(trityloxy)propyl)-2,4-dihydroxy-2-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate (*anti*-**115**)



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ [ppm] = 7.53 – 7.20 (m, 15H), 5.01 (dd, J = 8.68, 5.79 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 10.86, 3.62 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 10.86, 6.83 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 6.69, 5.79 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J = 10.44, 4.91, 2.77 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 6.69, 2.33 Hz, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 2H), 2.98 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.36 Hz, 3H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ [ppm] = 171.08, 145.46, 130.01, 128.84, 128.10, 104.91, 87.95, 85.11, 74.99, 73.85, 71.27, 66.49, 63.57, 61.88, 26.89, 14.35.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}}$ = +5 (C=1, MeOH)

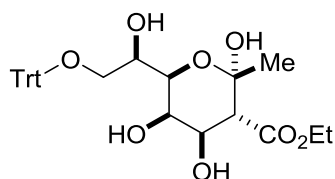
116

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.4** und die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 80/20 und in einer Ausbeute von 25% erhalten.

Ausbeute: 25% (131 mg), *syn/anti*: 80/20

HRMS : calc. for: $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{Na}$: 545.2147 found: 545.2146

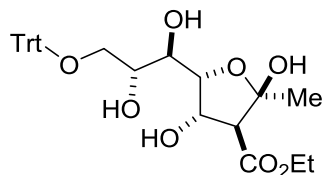
(2S,3R,4R,5R,6R)-ethyl 2,4,5-trihydroxy-6-((S)-1-hydroxy-2-(trityloxy)ethyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3-carboxylate (*anti*-**116**)



^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ [ppm] = 7.59 – 7.23 (m, 15H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 11.36, 3.14 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 9.24, 3.14 Hz, 1H), 3.83 – 3.80 (m, 1H), 3.81 – 3.79 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 3.46, 12.73 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 7.65, 12.73 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 11.36 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (t, J = 6.67 Hz, 3H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ [ppm] = 172.84, 145.78, 130.60, 130.07, 128.61, 97.22, 87.81, 74.56, 72.78, 71.79, 70.76, 67.02, 61.69, 54.64, 28.49, 14.62.

(2R,3S,4S,5R)-ethyl 5-((1R,2R)-1,2-dihydroxy-3-(trityloxy)propyl)-2,4-dihydroxy-2-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate (*syn*-**116**)



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ [ppm] = 7.59 – 7.23 (m, 15H), 4.93 (dd, J = 9.01, 6.76 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 6.76, 1.67 Hz, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 3.86 – 3.83 (m, 1H), 3.82 – 3.79 (m, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 2.98 (d, J = 9.01 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.29 (t, J = 6.67 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 170.20, 145.78, 130.17, 128.92, 128.17, 104.51, 87.84, 84.51, 73.66, 72.71, 71.38, 67.31, 63.35, 61.91, 27.12, 14.76.

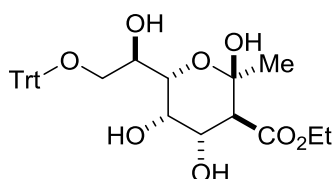
117

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.4** und die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 67/33 und in einer Ausbeute von 10% erhalten.

Ausbeute: 10% (52 mg), *syn/anti*: 67/33

HRMS : calc. for: C₃₀H₃₄O₈K: 561.1887 found: 561.1885

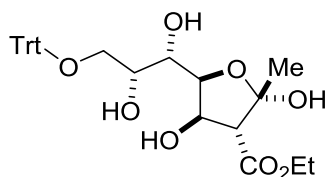
(2R,3S,4S,5S,6S)-ethyl 2,4,5-trihydroxy-6-((S)-1-hydroxy-2-(trityloxy)ethyl)-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3-carboxylate (*anti*-**117**)



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ [ppm] = 7.52 – 7.21 (m, 15H), 4.25 – 4.17 (m, 2H), 4.16 (dd, *J* = 11.20, 3.18 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 8.39, 1.18 Hz, 1H), 3.91 (dd *J* = 3.18, 1.18 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 8.39, 5.40, 3.22 Hz, 1H), 3.49 - 3.47 (m, 1H), 3.20 – 3.17 (m, 1H), 2.84 (d, *J* = 11.20 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ [ppm] = 173.18, 145.59, 130.04, 126.84, 128.14, 97.41, 87.88, 72.63, 72.26, 69.91, 69.39, 65.71, 62.95, 54.64, 28.45, 14.53.

(2S,3R,4R,5S)-ethyl 5-((1R,2R)-1,2-dihydroxy-3-(trityloxy)propyl)-2,4-dihydroxy-2-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate (*syn*-**117**)



¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ [ppm] = 7.52 – 7.21 (m, 15H), 4.93 (dd, *J* = 9.21, 6.62 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 6.62, 1.67 Hz, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 2H), 3.94 (dd, *J* = 6.62, 5.01 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 5.01, 4.05 Hz, 1H), 3.86 – 3.83 (m, 1H), 3.47 – 3.44 (m, 1H), 3.21 – 3.19 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 9.21 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H).

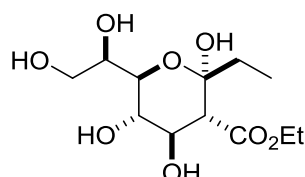
¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 170.62, 145.59, 130.17, 128.92, 128.17, 104.69, 88.04, 85.09, 74.08, 73.22, 72.58, 66.23, 63.14, 61.79, 27.17, 14.53.

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.5** und die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 58/42 und in einer Ausbeute von 22 % (65 mg) erhalten.

Ausbeute: 22% (65 mg), *syn/anti*: 58/42

HRMS : calc. for: C₁₂H₂₁O₈: 293.1242 found: 293.1242

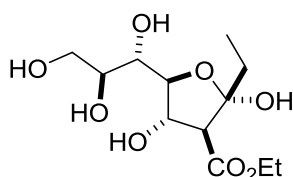
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-ethyl 6-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-2-ethyl-2,4,5-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (*syn*-**123**)



¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.28 - 4.20 (m, 2H), 4.13 (dd, *J* = 11.1, 9.0 Hz, 1H), 4.02 – 4.00 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.85 (dd, *J* = 10.1, 3.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 10.1, 9.1 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.74 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 172.57, 98.52, 72.96, 72.61, 72.51, 71.48, 63.16, 62.93, 58.71, 31.90, 13.96, 7.97.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-ethyl 2-ethyl-2,4-dihydroxy-5-((1*S*,2*S*)-1,2,3-trihydroxypropyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate (*anti*-**123**)



¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.94 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 7.0, 4.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 2H), 3.80 (dd, J = 4.5, 3.1 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J = 14.5, 11.9, 7.0 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.93 (qq, J = 14.7, 7.4 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1, 3H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 171.58, 106.60, 83.35, 73.36, 72.74, 71.72, 62.85, 62.59, 55.44, 33.49, 13.96, 7.57.

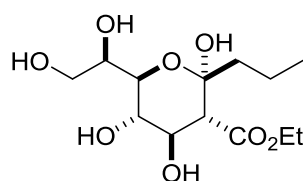
124

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.5** und die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 58/42 und in einer Ausbeute von 16 % (49 mg) erhalten.

Ausbeute: 16% (49 mg), *syn/anti*: 58/42

HRMS : calc. for: C₁₃H₂₈O₈N⁺: 326.1809 found: 326.1807

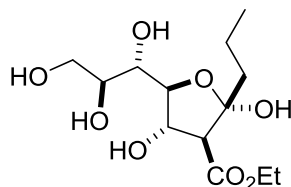
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-ethyl 6-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-2,4,5-trihydroxy-2-propyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (***syn*-124**)



¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.29 – 4.20 (m, 2H), 4.12 (dd, J = 11.2, 9.1 Hz, 1H), 4.01 (ddd, J = 7.7, 3.3, 3.1 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 10.1, 3.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 12.0, 7.7 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 10.1, 9.1 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.70 – 1.64 (m, 2H), 1.53 – 1.36 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 171.56, 106.18, 72.96, 72.61, 72.52, 71.77, 63.15, 62.91, 41.13, 17.28, 14.07, 13.98.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-ethyl 2,4-dihydroxy-2-propyl-5-((1*S*,2*S*)-1,2,3-trihydroxypropyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate (*anti*-**124**)



¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.94 (dd, J = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 6.9, 4.8 Hz, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 2H), 3.81 – 3.78 (m, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 1H), 3.69 – 3.66 (m, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 2H), 1.53 – 1.36 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 172.55, 98.27, 83.26, 73.37, 72.73, 71.43, 62.81, 62.59, 55.82, 42.77, 16.79, 14.01, 13.99.

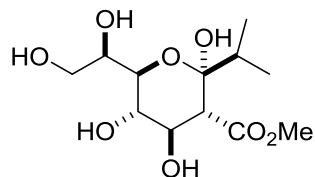
125

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.5** und die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 40/60 und in einer Ausbeute von 10 % (29 mg) erhalten.

Ausbeute: 10% (29 mg), syn/*anti*: 40/60

HRMS : calc. for: C₁₂H₂₂O₈Na⁺: 317.1207 found: 317.1204

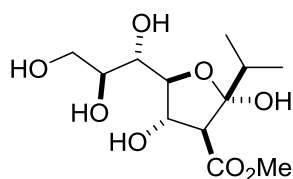
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-methyl 6-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-2,4,5-trihydroxy-2-isopropyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (*syn*-**125**)



¹H-NMR (300 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.10 (dd, J = 11.1, 9.0, 1H), 4.02 – 3.99(m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 10.1, 7.7 Hz, 1H), 3.71 – 3.66 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 10.1, 9.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.87 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, D₂O) δ [ppm] = 173.50, 108.22, 73.50, 72.89, 72.09, 71.92, 62.61, 53.84, 53.17, 37.56, 16.21.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-methyl 2,4-dihydroxy-2-isopropyl-5-((1*S*,2*S*)-1,2,3-trihydroxypropyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate (*anti*-**125**)



¹H-NMR (300 MHz, D₂O) δ [ppm] = 4.91 (dd, J = 9.2, 7.1 HZ, 1H), 3.99 – 3.96 (m, 1H), 3.86 – 3.84 (m, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, D_2O) δ [ppm] = 172.63, 100.04, 83.11, 73.74, 72.70, 72.38, 63.20, 57.62, 53.30, 36.32, 17.18.

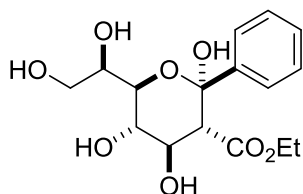
126

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1** und die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 75/25 und in einer Ausbeute von 14 % (48 mg) erhalten.

Ausbeute: 14% (48 mg), *syn/anti*: 75/25

HRMS : calc. for: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{N}^+$: 360.1653 found: 360.1649

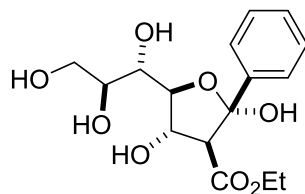
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-ethyl 6-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-2,4,5-trihydroxy-2-phenyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (*syn*-**126**)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ [ppm] = 7.62 – 7.39 (m, 5H), 4.25 (dd, J = 11.1, 9.0 Hz, 1H), 4.13 – 4.08 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 10.0, 1.2 Hz, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 12.0, 7.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.0, 9.0 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D_2O) δ [ppm] = 171.91, 142.21, 135.59, 129.11, 126.08, 98.06, 74.39, 72.65, 71.74, 71.68, 62.74, 62.61, 60.64, 13.78.

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-ethyl 2,4-dihydroxy-2-phenyl-5-((1*S*,2*S*)-1,2,3-trihydroxypropyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate (*anti*-**126**)



¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm] = 7.62 – 7.39 (m, 5H), 5.10 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 6.7, 5.9 Hz, 1H), 4.26 – 4.11 (m, 2H), 4.11 – 4.08 (m, 1H), 3.96 – 3.94 (m, 1H), 3.79 – 3.76 (m, 1H), 3.70 – 3.66 (m, 1H), 3.31 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm] = 173.81, 141.96, 135.33, 129.68, 126.68, 103.27, 84.10, 72.81, 71.56, 71.53, 62.68, 62.56, 60.57, 13.90.

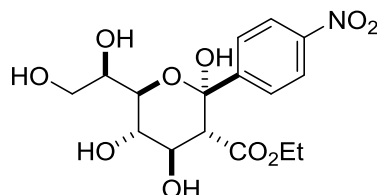
127

Die Darstellung erfolgte nach **AAV 5.2.1.5** und die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 75/25 und in einer Ausbeute von 35 % (136 mg) erhalten.

Ausbeute: 35% (136 mg), syn/*anti*: 75/25

HRMS : calc. for: C₁₆H₂₁O₁₀NK⁺: 426.0797 found: 426.0795

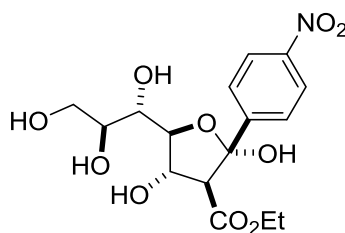
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-ethyl 6-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-2,4,5-trihydroxy-2-(4-nitrophenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylate (*syn*-**127**)



¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ [ppm] = 8.18 – 8.08 (m, 2H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 4.21 (dd, J = 10.9, 8.9 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 10.9, 7.2 Hz, 1H), 3.98 – 3.94 (m, 1H), 3.94 – 3.91 (m, 1H), 3.87 – 3.82 (m, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 9.6, 8.9 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, MeOD) δ [ppm] = 169.95, 151.59, 149.24, 128.42, 123.95, 98.20, 86.57, 74.85, 74.20, 72.54, 61.63, 60.98, 54.80, 14.21.

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-ethyl 2,4-dihydroxy-2-(4-nitrophenyl)-5-((1*S*,2*S*)-1,2,3-trihydroxypropyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate (*anti*-**127**)



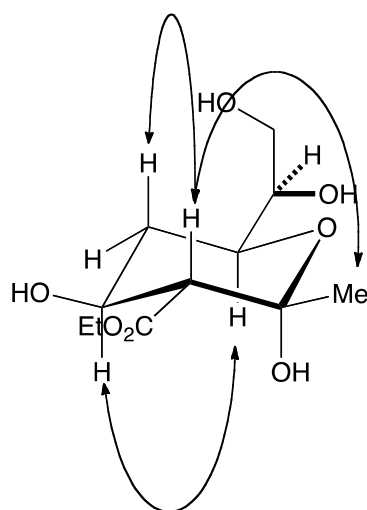
¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ [ppm] = 8.18 – 8.08 (m, 2H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 6.5, 4.5 Hz, 1H), 3.95 – 3.92 (m, 1H), 3.87 – 3.82 (m, 2H), 3.83 – 3.81 (m, 1H), 3.75 – 3.73 (m, 1H), 3.68 – 3.66 (m, 1H), 3.66 – 3.64 (1H), 3.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, MeOD) δ [ppm] = 171.00, 151.22, 149.28, 128.84, 123.91, 104.75, 73.80, 73.59, 73.51, 65.85, 64.58, 64.08, 49.85, 14.42.

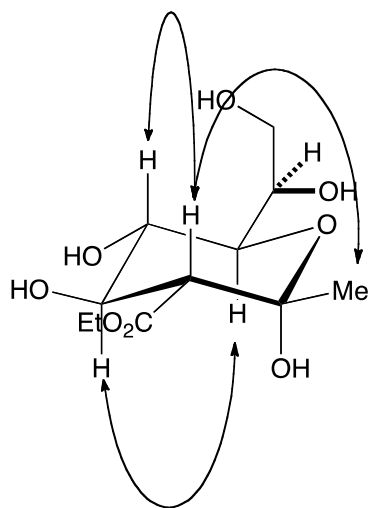
5.2.3 Konfigurationsbestimmungen

Die Bestimmung der Konfiguration der Produkte erfolgte durch die Auswertung der Kopplungskonstanten im ^1H -NMR-Spektrum und der NOESY-Spektren. Im Folgenden sind die für die Konfigurationsaufklärung relevanten NOEs dargestellt. Die analogen Kaskadenprodukte der tritylierten Kohlenhydrate zeigen entsprechende NOEs und sind deshalb nicht separat dargestellt.

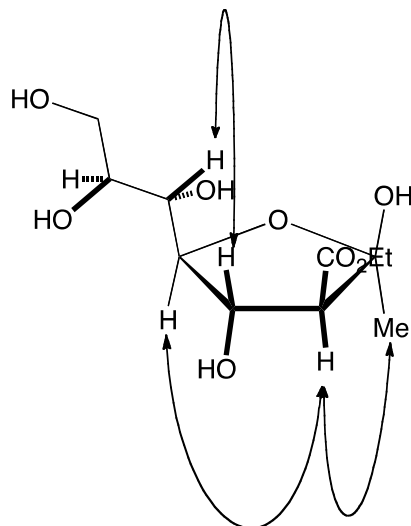
98



syn-99 + *anti-99*

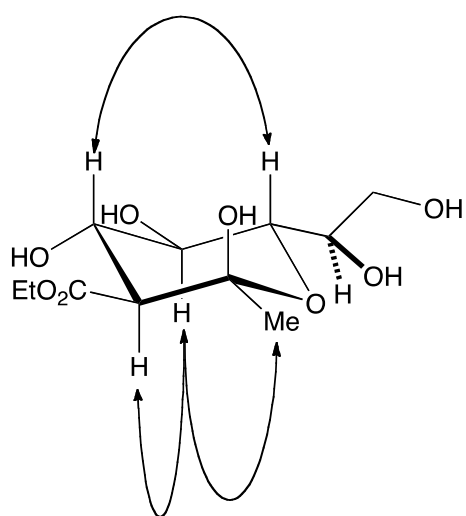


syn-99

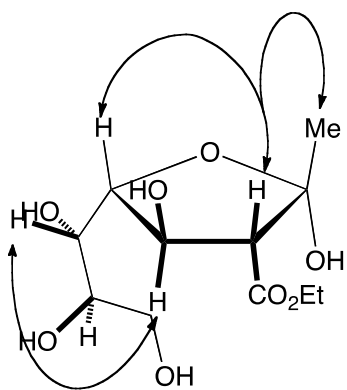


anti-99

syn-105 + *anti-105*

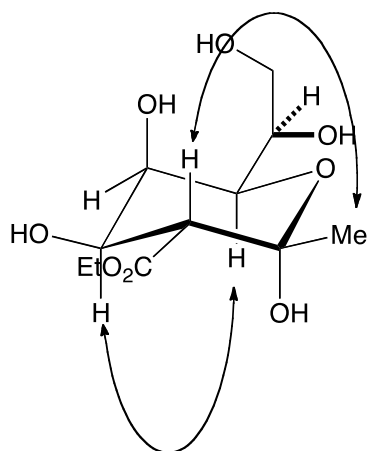


syn-105

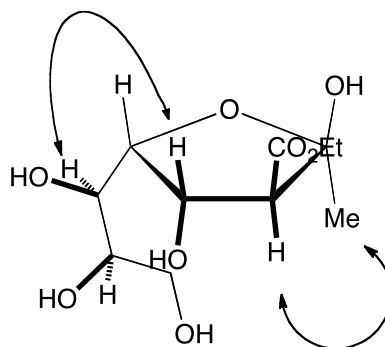


anti-105

syn-106 + anti-106

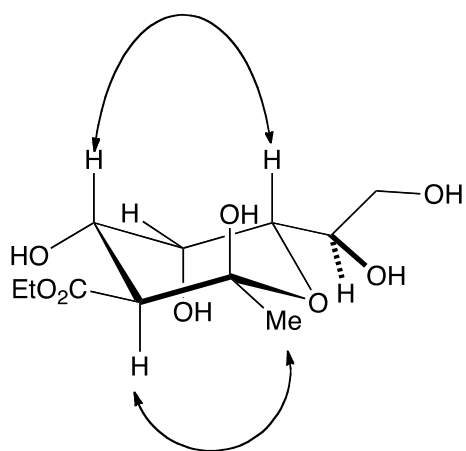


anti-106

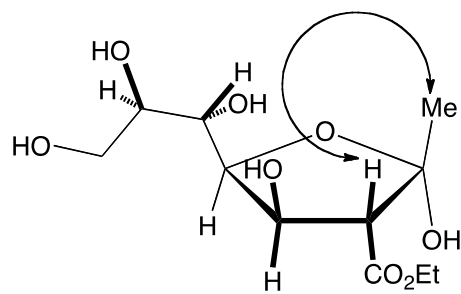


syn-106

syn-107 + anti-107

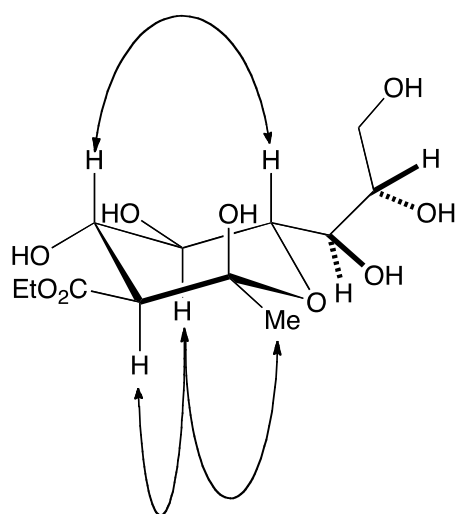


anti-107

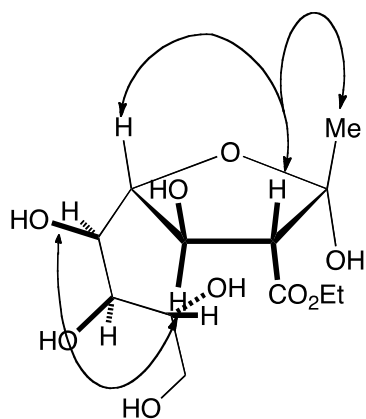


syn-107

syn-109 + anti-109

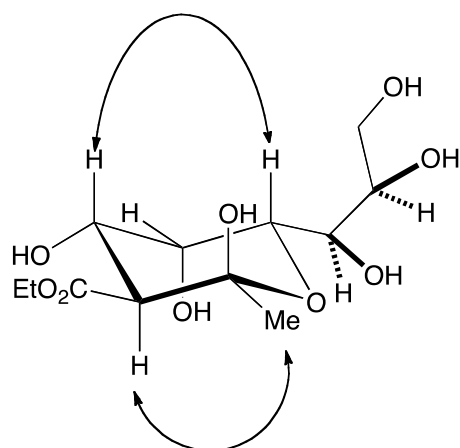


syn-109

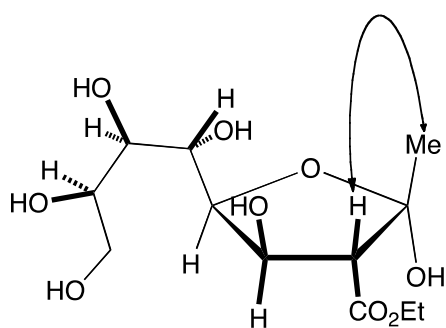


anti-109

syn-110 + anti-110

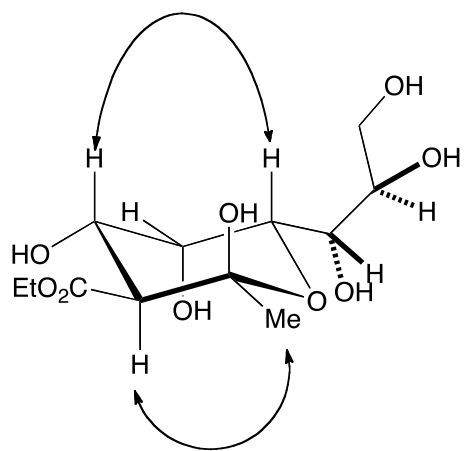


anti-110

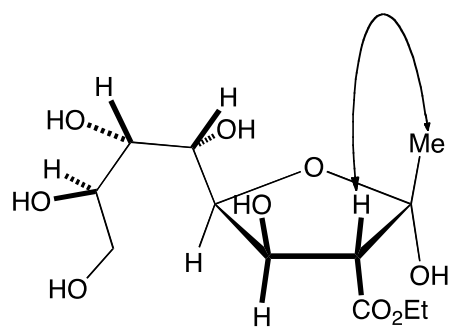


syn-110

syn-111 + anti-111

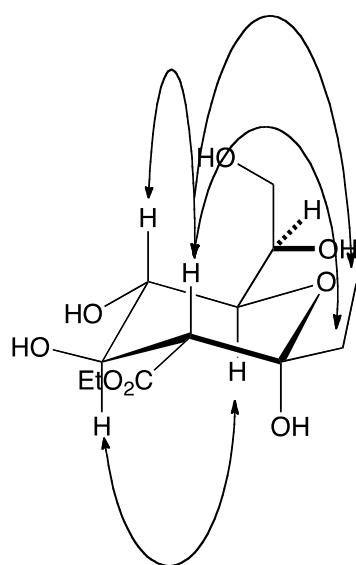


anti-111

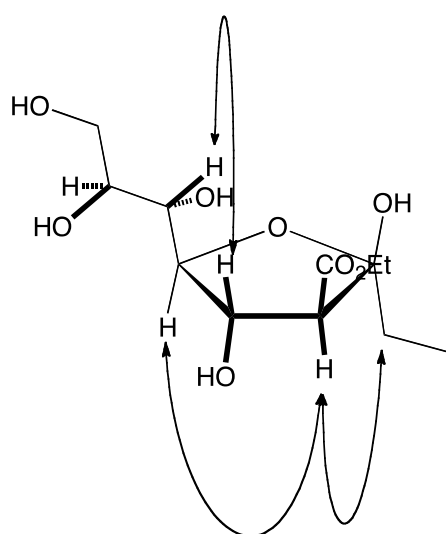


syn-111

syn-123 + anti-123

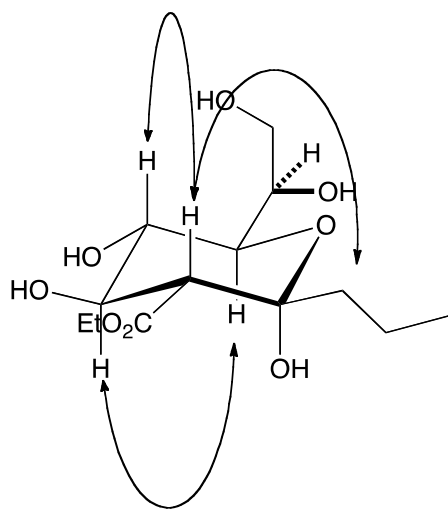


syn-123

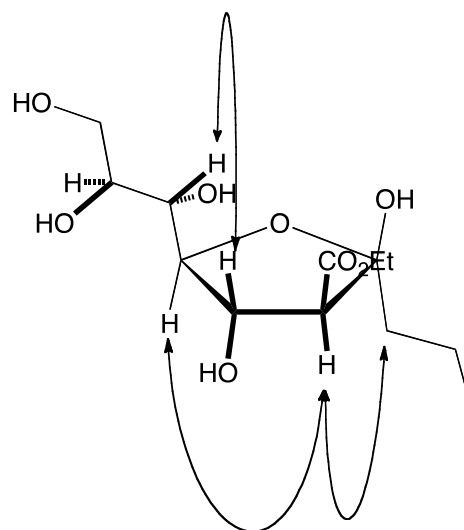


anti-123

syn-124 + anti-124

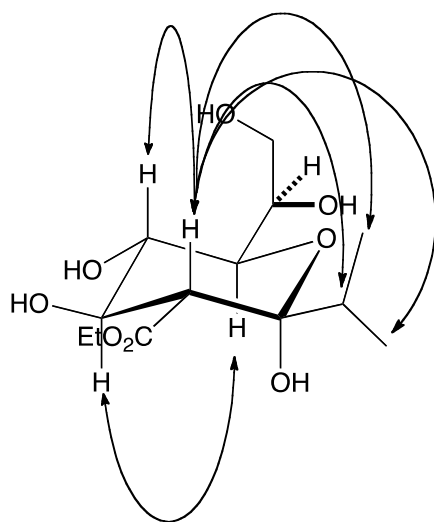


syn-124

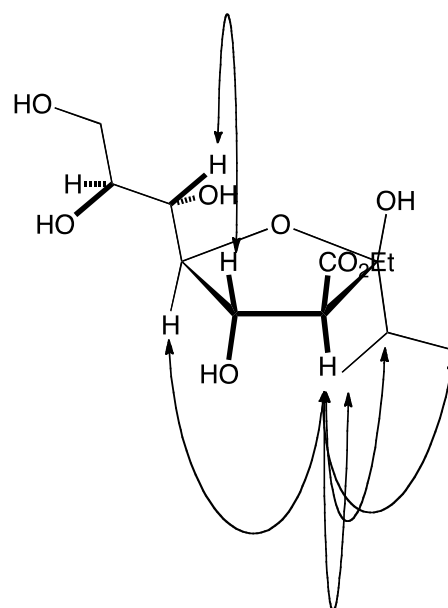


anti-124

syn-125 + anti-125

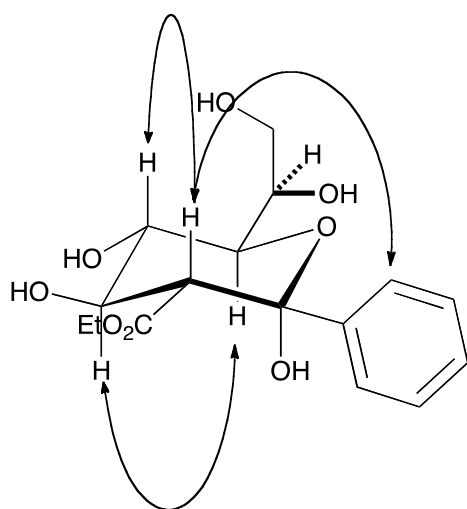


syn-125

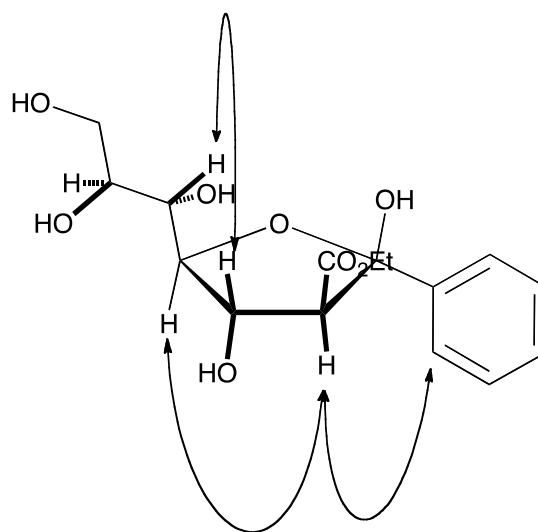


anti-125

syn-126 + anti-126

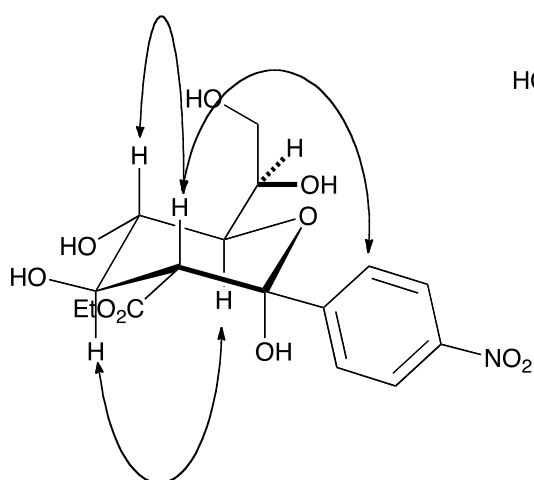


syn-126

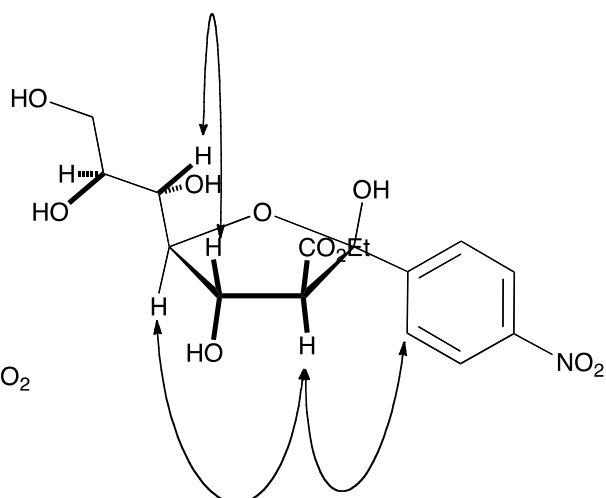


anti-126

syn-127 + anti-127



syn-127



anti-127

5.3 Synthese von C-Glycosiden aus ungeschützten Kohlehydraten

5.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

5.3.1.1 Protokoll für die Optimierung der Reaktionsparameter

150 mg (1 mmol, 1 eq) Ribose, 117 – 650 mg (0.9 – 5 mmol, 0.9 – 5 eq) Acetessigsäuremethylester, 0.05 mmol – 2 mmol der jeweiligen Aminbase und 0 - 5 mmol L-Prolin wurden in 0.2 – 1 ml des jeweiligen Lösungsmittels gelöst und 12 – 96 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Die Ergebnisse der Optimierungsarbeiten sind in den **Tabellen 6-7** dargestellt.

Aminbase ^a	Ausbeute [%] ^b
Cinchonin	22
DABCO	33
iPr ₂ NEt	36
TBD	42
DBU	67

Tabelle 6: Optimierung der Aminbase für die Prolin-katalysierte C-Glycosidierung.

^a 1 mmol Ribose, 0.5 ml DMF, 1.5 mmol Acetessigsäuremethylester, RT, 72 h

^b d.r.: >95/5

Reaktionszeit ^a	Ausbeute [%]
12	15
24	29
48	44
72	67
96	69

Tabelle 7: Abhängigkeit der Ausbeute von der Reaktionszeit unter Verwendung von DMF als Lösungsmittel.

^a Reaktionsbedingungen: 1 mmol Ribose, 1.5 mmol Acetessigsäuremethylester, 20 mol% L-Prolin, 0,1 mol% DBU, 0.5 ml DMF, RT

5.3.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von C-Glycosiden aus Ribose mit verschiedenen β -Ketoestern

150 mg (1 mmol, 1 Äq) Ribose wurden zusammen mit 1,2 Äq des jeweiligen β -Ketoesters, 23 mg (0,2 mmol, 0,2 Äq) L-Prolin und 15 mg (0,1 mmol, 0,1 Äq) DBU in 0,5 ml DMF gelöst und 72 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Mischung wurde über Säulenchromatographie unter Verwendung von Lösungsmittelgemischen aus DCM/Methanol (9/1 - 8/2) gereinigt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die diastereomerenreinen Produkte wurden als farblose Öle erhalten.

5.3.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von C-Glycosiden aus verschiedenen Pentosen und Hexosen mit Dimethyl-3-oxoglutarat

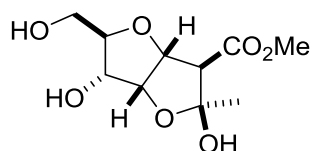
150 mg (1 mmol, 1 Äq) der jeweiligen Pentose, bzw. 180 mg (1 mmol, 1 Äq) der jeweiligen Hexose wurden zusammen mit 209 mg (1,2 mmol, 1,2 Äq) Dimethyl-3-oxoglutarat, 23 mg (0,2 mmol, 0,2 Äq) L-Prolin und 15 mg (0,1 mmol, 0,1 Äq) DBU in 0,5 ml DMF gelöst und 72 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Mischung wurde über Säulenchromatographie unter Verwendung von Lösungsmittelgemischen aus DCM/Methanol (9/1 - 8/2) gereinigt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die diastereomerenreinen Produkte wurden als farblose Öle erhalten.

5.3.2 Charakterisierung der Produkte

methyl (2S,3R,3aR,5R,6R,6aR)-2,6-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-methylhexahydrofuro[3,2-b]furan-3-carboxylate (**131**)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.3.1.2**. Das Produkt wurde diastereomerenrein in einer Ausbeute von 67% erhalten.



^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 5.26 (dd, J = 5.3, 4.3 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 – 3.65 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 12.0, 5.1 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H).

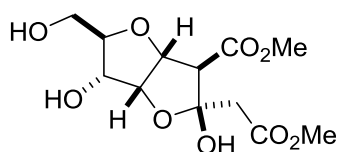
^{13}C NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ 171.16, 107.51, 85.22, 81.65, 80.89, 72.51, 63.01, 62.18, 52.47, 25.95.

HRMS: calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_7^-$: 247.0823, found: 247.0825

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = +129$ (C=1, MeOH)

methyl (2S,3R,3aR,5R,6R,6aR)-2,6-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-carboxylate (**137**)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.3.1.2**. Das Produkt wurde diastereomerenrein in einer Ausbeute von 86% erhalten.



^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 5.30 (dd, J = 5.3, 4.2 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.74 (dd, J = 11.0, 7.5, 1H), 3.62 (ddd, J = 5.8, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 15.5 Hz, 1H).

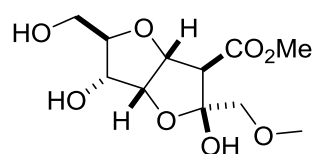
^{13}C NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ = 172.03, 170.83, 106.20, 84.47, 81.89, 81.19, 72.44, 62.04, 60.22, 52.58, 52.37, 49.85, 42.58.

HRMS-ESI: calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_9^-$: 305.0878, found: 305.0878

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = +79$ ($\text{C}=1$, MeOH)

methyl (2R,3R,3aR,5R,6R,6aR)-2,6-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-(methoxymethyl)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-carboxylate (**138**)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.3.1.2**. Das Produkt wurde diastereomerenrein in einer Ausbeute von 84% erhalten.



^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 5.28 (dd, J = 5.4, 4.3 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 5.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 10.6, 7.5 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.33 (d, J = 4.3 Hz, 1H).

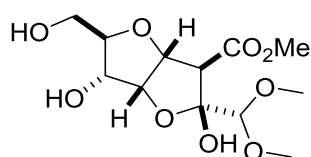
^{13}C NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ = 170.95, 107.90, 84.61, 82.02, 82.02, 74.98, 72.89, 62.21, 59.93, 57.97, 52.52.

HRMS-ESI: calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_8^-$: 277.0929, found: 277.0930

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ = +90 ($C=1$, MeOH)

methyl (2R,3R,3aR,5R,6R,6aR)-2-(dimethoxymethyl)-2,6-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-carboxylate (**139**)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.3.1.2**. Das Produkt wurde diastereomerenrein in einer Ausbeute von 36% erhalten.



^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 5.19 (dd, J = 5.3, 4.0 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H), 3.73 – 3.70 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 12.2, 5.2 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 4.1 Hz, 1H).

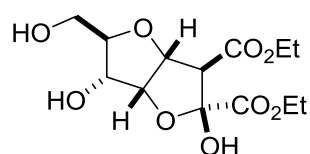
^{13}C NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ 171.18, 108.16, 106.98, 84.61, 82.24, 82.17, 73.03, 62.21, 58.69, 58.12, 52.57.

HRMS-ESI: calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_9$: 307.1035, found: 307.1035

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = +38$ (C=1, MeOH)

diethyl (2R,3R,3aR,5R,6R,6aR)-2,6-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)hexahydrofuro[3,2-b]furan-2,3-dicarboxylate (**140**)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.3.1.2**. Das Produkt wurde diastereomerenrein in einer Ausbeute von 37% erhalten.



^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 5.26 (dd, J = 5.3, 4.1 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 4H), 3.93 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J = 9.0, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

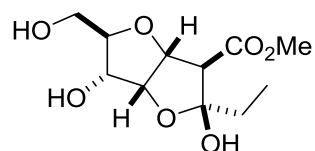
^{13}C NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ = 169.83, 169.43, 104.67, 83.84, 83.28, 81.81, 72.58, 63.43, 62.15, 61.40, 14.36.

HRMA-ESI: calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{N}^+$: 338.1446, found: 338.1447

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}}$ = -39 (C=1, MeOH)

methyl (2S,3R,3aR,5R,6R,6aR)-2-ethyl-2,6-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-carboxylate (**141**)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.3.1.2**. Das Produkt wurde diastereomerenrein in einer Ausbeute von 62% erhalten.



^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 5.23 (dd, J = 5.1, 3.9 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (ddd, J = 9.0, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 1.97 (qd, J = 7.5, 2.4 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

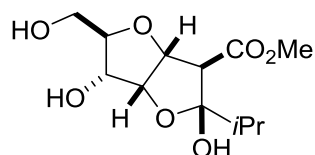
^{13}C NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ 171.34, 109.74, 85.22, 81.88, 81.13, 72.74, 62.22, 60.04, 52.43, 32.41, 8.74.

HRMS-ESI: calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_7$: 261.0980, found: 261.0981

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = +113$ (C=1, MeOH)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.3.1.2**. Die Produkte wurden als selbst äquilibrierendes Gemisch aus dem bityklischen C-Glycosid und den zwei Ketonspezies in einer Gesamtausbeute von 46% und einem Verhältnis von 30/70 (C-Glycosid/Ketone) erhalten. Die C-glycosidische Spezies wird hierbei diastereomerenrein isoliert, während die Ketone in einem 1/1 Verhältnis der Epimere gefunden werden.

methyl (2S,3R,3aR,5R,6R,6aR)-2,6-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-isopropylhexahydrofuro[3,2-b]furan-3-carboxylate (**142**)

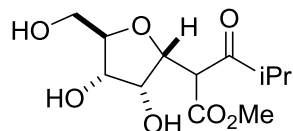


^1H NMR (500 MHz, Deuterium Oxide) δ = 5.19 (dd, J = 4.7, 3.3 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.10 – 4.08 (m, 1H), 3.87 – 3.84 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (dd, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.22 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, Deuterium Oxide) δ = 171.85, 110.95, 84.14, 80.26, 80.03, 70.72, 60.09, 57.64, 52.59, 35.55, 16.71, 15.90.

HRMS-ESI: calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_7^-$: 275.1136, found: 275.1136

methyl 2-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-4-methyl-3-oxopentanoate (*keto*-**142**)

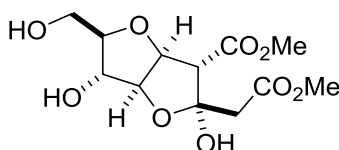


^1H NMR (500 MHz, Deuterium Oxide) δ = 4.38 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.07 – 4.04 (m, 2H), 4.03 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (ddd, J = 12.4, 3.5, 1.3 Hz, 2H), 3.60 (ddd, J = 12.4, 8.6, 5.0 Hz, 2H), 2.89 (dq, J = 13.6, 6.8 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, Deuterium Oxide) δ = 211.67, 210.97, 169.46, 168.66, 83.58, 83.29, 81.20, 81.00, 73.22, 73.10, 70.79, 61.41, 61.38, 59.40, 59.33, 53.18, 53.13, 42.28, 42.20, 17.08, 16.96, 16.82, 16.76.

methyl (2R,3S,3aS,5R,6R,6aS)-2,6-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-carboxylate (**143**)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.3.1.3**. Das Produkt wurde diastereomerenrein in einer Ausbeute von 81% erhalten.



^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 5.22 (dd, J = 5.6, 3.7 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 5.4, 2.0 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 5.8, 5.44, 4.27 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (dd, J = 11.7, 4.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 11.7, 5.8 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 14.6 Hz, 1H).

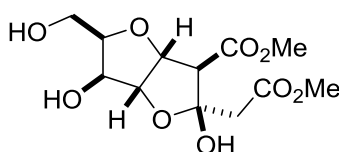
^{13}C NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ = 171.73, 170.82, 107.07, 107.03, 90.32, 89.53, 85.20, 77.22, 63.04, 60.37, 52.47, 52.30, 43.63.

HRMS-ESI: calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_9^-$: 305.0878, found: 305.0878

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = -36$ (C=1, MeOH)

methyl (2S,3R,3aR,5R,6S,6aR)-2,6-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-carboxylate (**144**)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.3.1.3**. Das Produkt wurde diastereomerenrein in einer Ausbeute von 83% erhalten.



^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 5.40 (dd, J = 5.6, 4.1 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 6.4, 4.9, 2.9 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 11.5, 6.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 15.2 Hz, 1H).

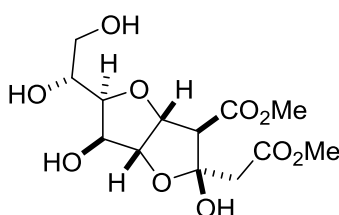
^{13}C NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ = 171.64, 170.99, 88.16, 84.60, 81.99, 75.96, 60.85, 58.85, 52.57, 52.27, 42.56.

HRMS-ESI: calcd. for $C_{23}H_{18}O_9Cl^-$: 341.0645, found: 341.0645

$[\alpha]_D^{25^\circ C} = +49$ (C=1, MeOH)

methyl (2S,3R,3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-2,6-dihydroxy-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-carboxylate (**145**)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.3.1.3**. Das Produkt wurde diastereomerenrein in einer Ausbeute von 27% erhalten.



1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 5.38 (dd, J = 5.3, 4.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (ddd, J = 8.8, 6.0, 3.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 4.4, 2.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 11.4, 8.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 15.0 Hz, 1H).

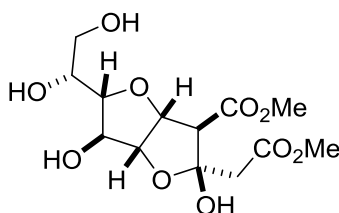
^{13}C NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ = 171.66, 171.02, 105.75, 105.72, 87.85, 84.78, 81.03, 75.60, 70.38, 65.37, 59.10, 52.53, 52.30, 42.72.

HRMS-ESI: calcd. for $C_{13}H_{20}O_{10}Cl^-$: 371.0750, found: 371.0751

$[\alpha]_D^{25^\circ C} = +59$ (C=1, MeOH)

methyl (2S,3R,3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-2,6-dihydroxy-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)hexahydrofuro[3,2-b]furan-3-carboxylate (galacto-**7b**)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.3.1.3**. Das Produkt wurde diastereomerenrein in einer Ausbeute von 67% erhalten.



^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 5.18 (dd, J = 5.8, 3.9 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (dd, J = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 2H), 3.61 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 3.04 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 14.8 Hz, 1H).

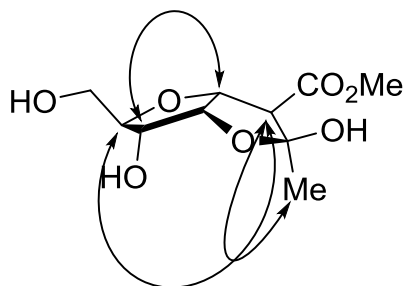
^{13}C NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ = 171.98, 170.83, 107.28, 90.54, 88.23, 84.80, 77.35, 72.23, 64.65, 59.90, 52.47, 52.34, 43.54.

HRMS-ESI: calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_{10}^-$: 335.0984, found: 371.0982

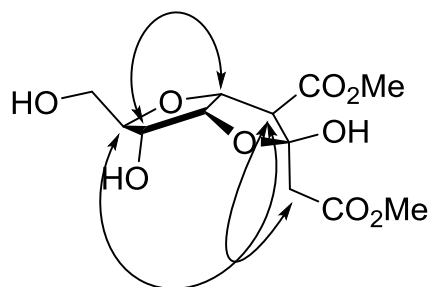
$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = +24$ (C=1, MeOH)

5.5.3 Konfigurationsbestimmung

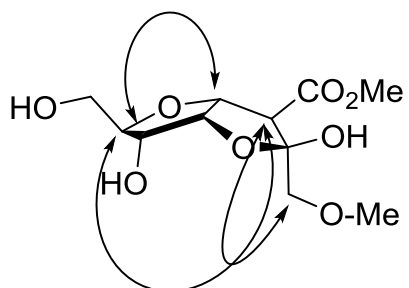
131



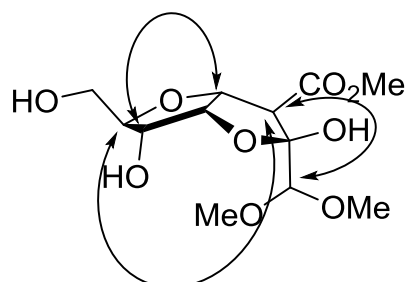
137



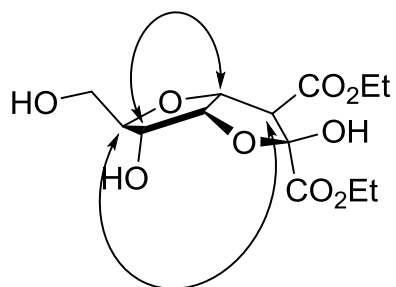
138



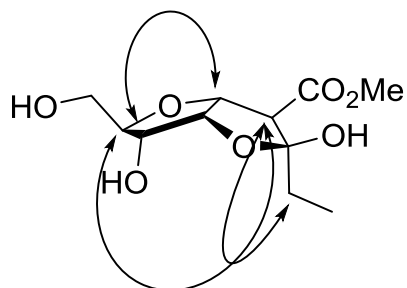
139



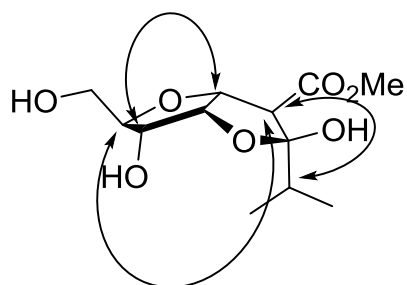
140



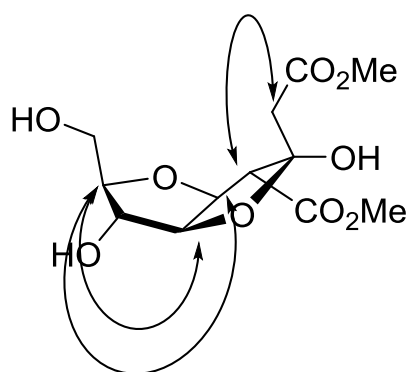
141



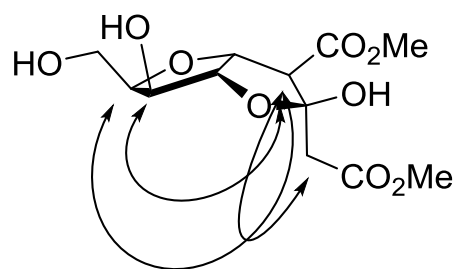
142



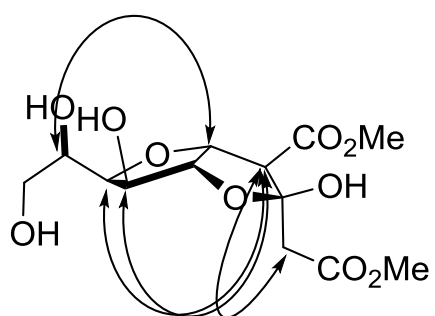
143



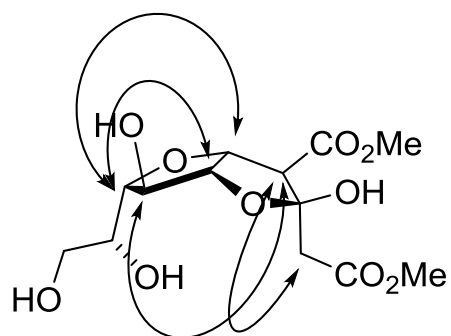
144



145



146



5.4 Synthese von glycosilierten Pseudopeptiden aus ungeschützten Kohlenhydraten

5.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

5.4.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese polyhydroxylierter Pseudopeptide unter Verwendung von L-Aminosäuren

0,5 mmol der jeweiligen L-Aminosäure, 1 mmol des jeweiligen Kohlenhydrates, 0,6 mmol des jeweiligen Isocyanids und 0,1 mmol (130 mg, 0,2 Äq) *i*Pr₂NEt wurden in Methanol gelöst und für 3 h unter Rückfluss gerührt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Produktgemisch über Säulenchromatographie unter Verwendung von Lösungsmittelgemischen aus DCM/Methanol (9/1 - 8/2) gereinigt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Produkte wurden als farblose Öle erhalten.

5.4.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese polyhydroxylierter Pseudopeptide unter Verwendung von D-Aminosäuren

0,5 mmol der jeweiligen D-Aminosäure, 1 mmol des jeweiligen Kohlenhydrates, 0,6 mmol (68 mg, 1,2 Äq) Ethylisocyanoacetat und 0,1 mmol (130 mg, 0,2 Äq) *i*Pr₂NEt wurden in Methanol gelöst und für 18 h unter Rückfluss gerührt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Produktgemisch über Säulenchromatographie unter Verwendung von Lösungsmittelgemischen aus DCM/Methanol (9/1 - 8/2) gereinigt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Produkte wurden als farblose Öle erhalten.

5.4.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Untersuchungen des konfigurativen Einflusses verschiedener Kohlenhydrate in der Reaktion mit L- und D-Prolin

0,5 mmol L-, bzw. D-Prolin, 1 mmol des jeweiligen Kohlenhydrates, 0,6 mmol (68 mg, 1,2 Äq) Ethylisocyanoacetat 0,1 mmol (130 mg, 0,2 Äq) *i*Pr₂NEt wurden in Methanol gelöst und für 3 h unter Rückfluss gerührt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Produktgemisch über Säulenchromatographie unter Verwendung von

Lösungsmittelgemischen aus DCM/Methanol (9/1 - 8/2) gereinigt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Produkte wurden als farblose Öle erhalten.

5.4.1.4 Protokoll für die Optimierung der Reaktionsparameter

57,5 mg (0,5 mmol, 1 Äq) L-Prolin wurden mit 68 mg (0,6 mmol, 1,2 Äq) Ethylisocyanoacetat und 150 mg (1 mmol, 2 Äq) D- Ribose, in verschiedenen Lösungsmitteln gelöst, mit 0,2 Äq der aufgeführten Aminbasen versetzt und für eine definierte Zeit bei einer voreingestellten Temperatur gerührt. Die Ergebnisse der Untersuchungen verschiedener Lösungsmittel unter Verwendung von 0,1 mmol (130 mg, 0,2 Äq) *i*Pr₂NEt bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 24 h sind in **Tabelle 6** aufgeführt. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Variation der Aminbase bei Raumtemperatur in Methanol sind in **Tabelle 7** zusammengefasst. Die Ergebnisse der Variation der Temperatur, sowie der Reaktionszeit unter Verwendung von 0,1 mmol (130 mg, 0,2 Äq) *i*Pr₂NEt sind in **Tabelle 8** aufgeführt.

Lösungsmittel ^a	Ausbeute [%] ^b
DMF	17
DMSO	23
H ₂ O	3
MeOH	52
EtOH	40
<i>i</i> PrOH	42
DCM	0
CF ₃ -CF ₂ OH	0 ^c

Tabelle 6: Abhängigkeit der Ausbeute vom Lösungsmittel

^a Reaktionsbedingungen: 1 mmol D-Ribose, 0,5 mmol L-Prolin, 0,6 mmol Ethylisocyanoacetat, 0,1 mmol *i*Pr₂NEt, 5 ml Lösungsmittel, RT, 24 h

^b *syn/anti*:70/30

^c komplexes, untrennbares Produktgemisch

Aminbase ^a	Ausbeute [%] ^b
DABCO	23
NEt ₃	27
<i>i</i> Pr ₂ NEt	52
DBU	45
TBD	0 ^c
Ohne Base	23

Tabelle 7: Abhängigkeit der Ausbeute von der Aminbase

^a Reaktionsbedingungen: 1 mmol D-Ribose, 0,5 mmol L-Prolin, 0,6 mmol Ethylisocyanoacetat, 0,1 mmol Aminbase, 5 ml MeOH, RT, 24 h

^b *syn/anti*:70/30

^c komplexes, untrennbares Produktgemisch

Temperatur ^a [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%] ^b
5	24	18
25	3	12
25	24	52
25	48	46
60	1	25
60	3	68
60	24	20
60	48	Spuren ^c

Tabelle 8: Abhängigkeit der Ausbeute von der Reaktionstemperatur und der Zeit

^a Reaktionsbedingungen: 1 mmol D-Ribose, 0,5 mmol L-Prolin, 0,6 mmol Ethylisocyanoacetat, 0,1 mmol *i*Pr₂NEt, 5 ml MeOH

^b *syn/anti*: 70/30

^c komplexes, untrennbares Produktgemisch

5.4.2 Charakterisierung der Produkte

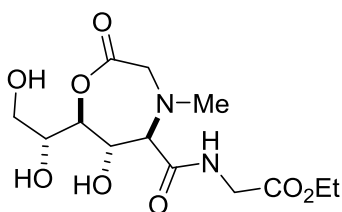
152

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 67/33 und einer Ausbeute von 76% erhalten.

Ausbeute: 76% (127.0 mg, 0.38 mmol) (*syn/anti*: 67/33)

HRMS : calc. for: C₁₃H₂₂O₈N₂Na⁺: 357.1258 found: 357.1270

ethyl ((5R,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-4-methyl-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**152**)

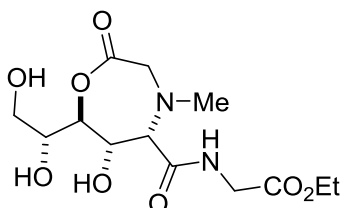


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ= 4.64 (dd, *J* = 9.3, 7.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 4.00 – 3.97 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ= 174.73, 174.05, 171.27, 83.53, 72.25, 71.71, 68.05, 63.44, 62.37, 59.29, 41.72, 39.44, 14.46.

[α]_D^{25°C} = - 1.2 (*c* = 1, MeOH)

ethyl ((5S,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-4-methyl-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**152**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ = 4.68 (dd, *J* = 6.0, 0.7 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 4.3, 0.7 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.05 – 3.98 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.77 (td, *J* = 5.6, 4.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 11.3, 5.7 Hz, 2H), 3.61 (dd, *J* = 11.4, 5.9 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 176.70, 174.89, 171.32, 88.47, 72.28, 70.17, 66.83, 63.80, 62.34, 60.00, 42.28, 41.73, 14.46.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ = -8.1 (*c* = 1, MeOH)

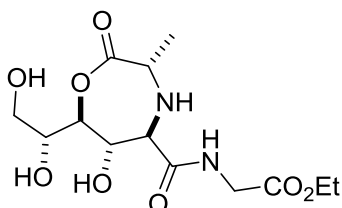
153

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 70/30 und einer Ausbeute von 51% erhalten.

Ausbeute: 51% (86.9 mg, 0.26 mmol) (*syn/anti*: 70/30)

HRMS : calc. for: C₁₃H₂₂O₈N₂Na⁺: 357.1258 found: 357.1269

ethyl ((3S,5R,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-methyl-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**153**)

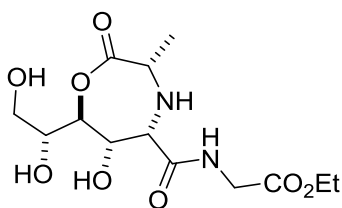


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.36 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.19 (dd, *J* = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 3H), 3.76 – 3.71 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.5, 6.3 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.43, 176.58, 171.58, 83.65, 73.43, 71.89, 64.75, 63.55, 62.45, 57.39, 41.84, 19.75, 14.45.

[α]_D^{25°C} = -19.1 (c=0.33, MeOH)

ethyl ((3*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-methyl-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**153**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.77 (td, *J* = 5.6, 4.5 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 11.4, 5.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 3.38 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.98, 178.22, 171.22, 88.51, 72.17, 67.38, 63.84, 62.33, 60.38, 58.05, 41.79, 19.79, 14.46.

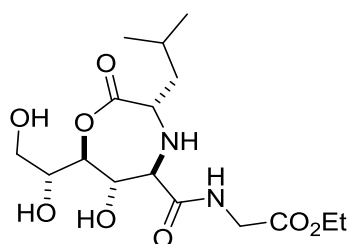
[α]_D^{25°C} = -32.0 (c = 1, MeOH)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 79/21 und einer Ausbeute von 49% erhalten.

Ausbeute: 49% (92.1 mg, 0.25 mmol) (*syn/anti*: 79/21)

HRMS : calc. for: $C_{16}H_{29}O_8N_2^+$: 377.1918 found: 377.1918

ethyl ((3S,5R,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-isobutyl-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**154**)

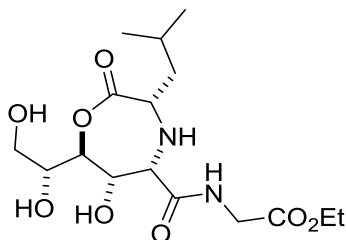


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4) δ 4.35 (dd, $J = 8.0, 7.1$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.1, 3.2$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.94 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 8.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 11.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 11.5, 6.4$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.83 (ddq, $J = 12.7, 7.9, 6.4$ Hz, 1H), 1.58 – 1.46 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Methanol- d_4) δ 178.31, 176.62, 171.57, 83.91, 73.53, 71.95, 64.72, 63.55, 62.44, 60.48, 44.35, 41.86, 25.89, 23.61, 22.35, 14.46.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -20.1$ ($c = 1$, MeOH)

ethyl ((3S,5S,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-isobutyl-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**154**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.17 (qd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 2H), 4.04 – 3.99 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.68 – 3.62 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.95, 177.99, 171.17, 88.64, 72.14, 67.27, 63.85, 62.32, 61.25, 60.12, 44.03, 41.82, 25.90, 23.55, 22.35, 14.47.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -37.3$ (*c* = 1, MeOH)

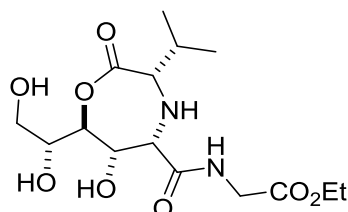
155

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Das Produkt wurde als einzelnes Diastereomer in einer Reinheit von >91/9 und einer Ausbeute von 46% erhalten.

Ausbeute: 46% (83.3 mg, 0.23 mmol) (*syn/anti*: 91/9)

HRMS : calc. for: C₁₅H₂₆O₈N₂Na⁺: 385.1581 found: 385.1584

ethyl ((3S,5S,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-isopropyl-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**155**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ = 4.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.17 (qd, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.76 (td, *J* = 5.5, 4.5 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.06 (dddd, *J* = 8.8, 6.9, 6.0, 4.3 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 179.03, 176.71, 171.14, 88.63, 72.13, 68.51, 67.10, 63.85, 62.29, 60.39, 41.81, 41.81, 32.71, 19.89, 18.43, 14.48.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = -48,9$ (*c* = 1, MeOH)

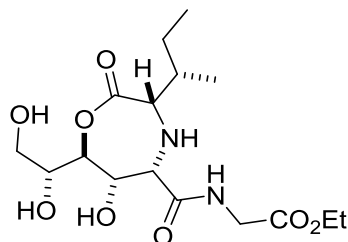
156

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Das Produkt wurde als einzelnes Diastereomer in einer Reinheit von >91/9 und einer Ausbeute von 36% erhalten.

Ausbeute: 36% (67.7 mg, 0.18 mmol) (*syn/anti*: 91/9)

HRMS : calc. for: C₁₆H₂₇O₈N₂⁺: 375.1773 found: 375.1772

ethyl ((3S,5S,6S,7S)-3-((S)-sec-butyl)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**156**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ = 4.54 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.19 (qd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 4.04 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.81 (dddt, *J* = 10.3, 7.1, 5.4, 3.6 Hz, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 179.05, 176.62, 171.14, 88.60, 72.12, 67.66, 67.14, 63.84, 62.28, 60.48, 41.81, 39.49, 26.06, 16.20, 14.48, 12.02.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ = - 42,7 (*c* = 1, MeOH)

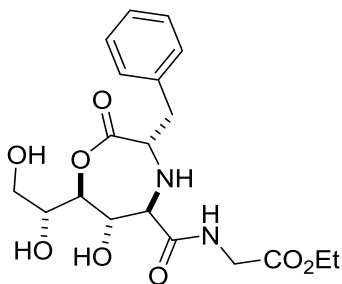
157

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 82/18 und einer Ausbeute von 62% erhalten.

Ausbeute: 62% (127.2 mg, 0.31 mmol) (*syn/anti*:82/18)

HRMS : calc. for: C₁₉H₂₅O₈N₂⁺: 409.1616 found: 409.1614

ethyl ((3S,5R,6S,7S)-3-benzyl-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**157**)

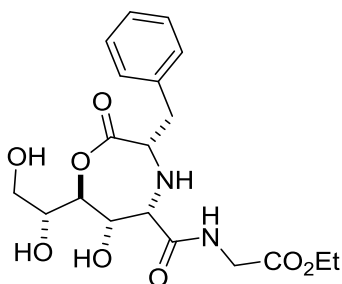


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.30 – 7.25 (m, 5H), 4.35 (dd, *J* = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 4.23 – 4.17 (m, 2H), 4.16 (dd, *J* = 7.4, 3.2 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.95 – 3.92 (m, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.5, 6.2 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 13.9, 8.0 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 176.87, 176.02, 171.58, 138.21, 130.46, 129.58, 127.87, 83.73, 73.66, 71.81, 64.77, 63.47, 63.14, 62.49, 41.89, 14.46.

[α]_D^{25°C} = -24 (*c* = 1, MeOH)

ethyl ((3S,5S,6S,7S)-3-benzyl-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**157**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.32 – 7.25 (m, 4H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 4.35 – 4.31 (m, 2H), 4.17 (qd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 2H), 3.99 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.75 – 3.71 (m, 1H), 3.60 (dd, *J* = 11.4, 5.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.7, 4.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 13.7, 8.7 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.84, 176.71, 171.09, 138.48, 130.31, 129.59, 127.88, 88.39, 72.04, 67.17, 64.20, 63.78, 62.34, 60.22, 41.87, 40.57, 14.47.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -33.6$ (c = 1, MeOH)

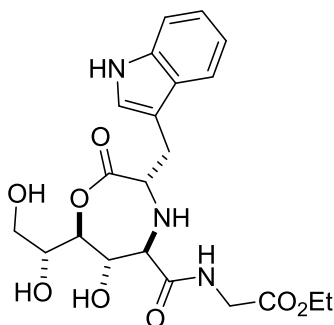
158

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 76/24 und einer Ausbeute von 48% erhalten.

Ausbeute: 48% (107.8 mg, 0.24 mmol) (*syn/anti*: 76/24)

HRMS : calc. for: C₂₁H₂₈O₈N₃⁺: 450.1871 found: 450.1872

ethyl ((3*S*,5*R*,6*S*,7*S*)-3-((1*H*-indol-3-yl)methyl)-7-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**158**)

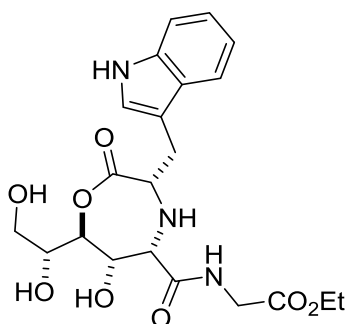


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.61 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.01 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (dd, *J* = 7.5, 3.1 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.92 (ddd, *J* = 8.0, 4.0, 2.5 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 11.5, 6.3 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.30 – 3.27 (m, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 14.6, 7.9, 0.7 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 177.70, 175.99, 171.78, 138.23, 124.97, 122.50, 119.79, 119.46, 112.28, 111.39, 110.59, 83.59, 73.75, 71.83, 65.21, 63.46, 62.66, 62.52, 41.95, 30.36, 14.44.

[α]_D^{25°C} = -34.0 (c = 1, MeOH)

ethyl ((3S,5S,6S,7S)-3-((1H-indol-3-yl)methyl)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**158**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ= 7.62 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 7.9, 5.1 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.72 – 3.68 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 11.5, 5.3 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 14.5, 8.5, 0.7 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ= 179.10, 177.47, 171.15, 138.22, 128.68, 124.88, 122.47, 119.80, 119.33, 112.34, 110.91, 88.40, 72.05, 67.20, 63.77, 63.42, 62.33, 60.39, 41.90, 30.56, 14.46.

[α]_D^{25°C} = -39.2 (c = 1, MeOH)

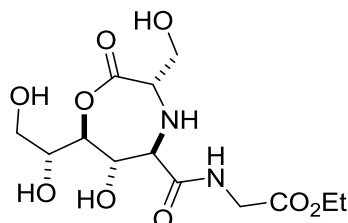
159

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 75/25 und einer Ausbeute von 21% erhalten.

Ausbeute: 21% (36.8 mg, 0.10 mmol) (*syn/anti*: 75/25)

HRMS : calc. for: $C_{13}H_{21}O_9N_2^+$: 349.1253 found: 349.1250

ethyl ((3S,5R,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**159**)

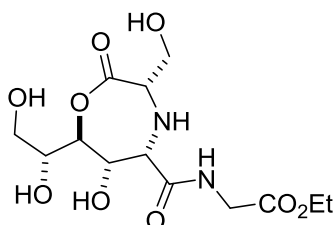


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 4.43 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 7.5, 3.1 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 6.3, 5.0, 3.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.68 – 3.64 (m, 1H), 3.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Methanol- d_4) δ 176.36, 175.60, 171.77, 83.69, 73.74, 71.86, 65.09, 64.33, 63.72, 63.52, 62.55, 41.95, 14.43.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ = - 23.8 (c = 1, MeOH)

ethyl ((3S,5S,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**159**)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 4.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 3.79 (td, J = 5.6, 4.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.1, 7.2 Hz, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 2H), 3.43 (dd, J = 7.3, 4.0 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C -NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ 179.15, 175.20, 171.26, 88.29, 72.15, 67.69, 64.90, 64.07, 63.81, 62.41, 60.78, 41.91, 14.44.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = -32.2$ ($c = 1$, MeOH)

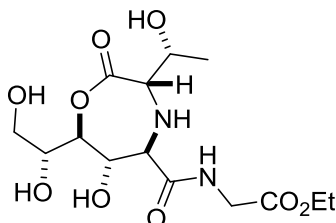
160

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 87/13 und einer Ausbeute von 30% erhalten.

Ausbeute: 30% (54.6 mg, 0.15 mmol) (*syn/anti*:87/13)

HRMS : calc. for: $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_9\text{N}_2^+$: 363.1409 found: 363.1407

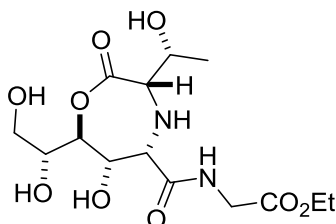
ethyl ((3S,5R,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-((R)-1-hydroxyethyl)-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**160**)



^1H -NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 4.41 (dd, $J = 8.1, 7.2$ Hz, 1H), 4.23 – 4.21 (m, 1H), 4.20 – 4.16 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.99 – 3.96 (m, 1H), 3.94 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.69 (ddd, $J = 11.5, 5.1, 1.0$ Hz, 1H), 3.65 – 3.61 (m, 2H), 3.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ 176.37, 176.06, 175.64, 83.89, 73.86, 71.92, 69.60, 68.53, 65.41, 63.54, 62.58, 41.76, 20.44, 14.49.

ethyl ((3S,5S,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-((R)-1-hydroxyethyl)-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**160**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.77 (td, *J* = 5.6, 4.7 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 11.2, 5.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 179.00, 175.61, 171.23, 88.39, 72.14, 69.51, 69.33, 67.56, 63.88, 62.40, 60.34, 41.96, 20.47, 14.49.

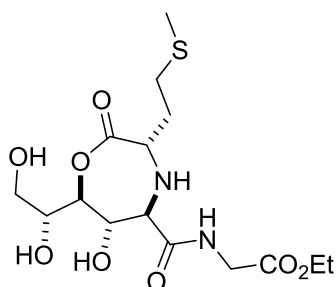
161

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 75/25 und einer Ausbeute von 42% erhalten.

Ausbeute: 42% (82.8 mg, 0.21 mmol) (*syn/anti*:75/25)

HRMS : calc. for: C₁₅H₂₇O₈N₂S⁺: 395.1483 found: 395.1475

ethyl ((3S,5R,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-(2-(methylthio)ethyl)-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**161**)

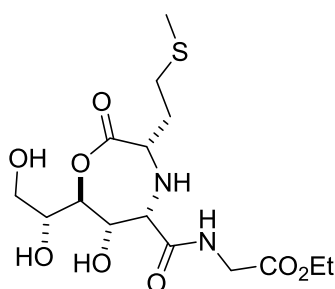


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ= 4.35 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 7.35, 2.98 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.01 – 3.93 (m, 3H), 3.77 (dd, *J* = 7.3, 5.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.5, 6.2 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.65 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.6 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.89 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 177.24, 176.54, 171.47, 83.75, 73.46, 71.90, 64.84, 63.55, 62.44, 61.25, 41.91, 34.35, 31.03, 15.14, 14.47.

[α]_D^{25°C} = -14.4 (c = 1, MeOH)

ethyl ((3*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-(2-(methylthio)ethyl)-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**161**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ= 4.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.20 – 4.16 (m, 2H), 4.02 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.7, 5.1 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.93 (dt, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.85, 177.03, 171.15, 88.46, 72.09, 67.45, 63.80, 62.34, 61.73, 60.34, 41.88, 33.87, 30.99, 15.08, 14.47.

[α]_D^{25°C} = -28.2 (c = 1, MeOH)

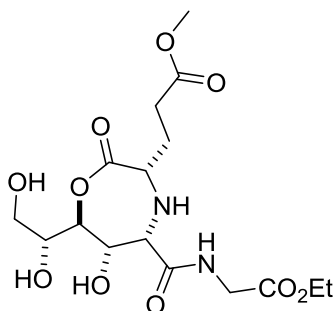
162

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Das Produkt *syn*-**162** wurde zusammen mit kleinen, nicht abtrennbaren Verunreinigungen durch *anti*-**162** in einer Ausbeute von 39% und einem Diastereomerenverhältnis von 80/20 erhalten.

Ausbeute: 39% (79.2 mg, 0.20 mmol) (*syn/anti*:80/20)

HRMS : calc. for: C₁₆H₂₆O₁₀N₂K⁺: 445.1219 found: 445.1221

methyl 3-((3*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-5-((2-ethoxy-2-oxoethyl)carbamoyl)-6-hydroxy-2-oxo-1,4-oxazepan-3-yl)propanoate (*syn*-**162**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.92 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.77 (td, *J* = 5.6, 4.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 7.2, 5.8 Hz, 1H), 2.59 – 2.48 (m, 2H), 2.08 – 1.93 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.81, 176.76, 175.37, 171.14, 88.51, 72.15, 67.44, 63.83, 62.35, 61.91, 60.27, 52.19, 41.87, 31.05, 29.55, 14.46.

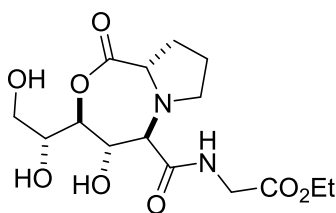
[α]_D^{25°C} = -21.5 (*c* = 1, MeOH)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 70/30 und einer Ausbeute von 68% erhalten.

Ausbeute: 68% (122.5 mg, 0.34 mmol) (*syn/anti*:70/30)

HRMS : calc. for: $C_{15}H_{24}O_8N_2 + H^+$: 361.1605 found: 361.1599
calc. for: $C_{15}H_{24}O_8N_2Na^+$: 383.1425 found: 383.1425

ethyl ((3*S*,4*S*,5*R*,9*aS*)-3-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxohexahydro-1*H*,3*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**151**)

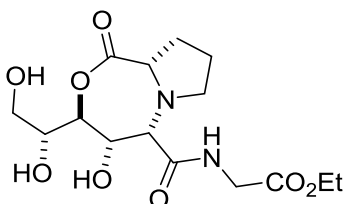


1H -NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 4.57 (dd, J = 9.7, 7.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 4.21 – 4.16 (m, 2H), 4.03 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.00 – 3.95 (m, 2H), 3.92 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 2.69 (td, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 1.94 (ddp, J = 15.3, 9.9, 3.5 Hz, 2H), 1.86 (tdt, J = 12.1, 7.0, 2.8 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C -NMR (125 MHz, Methanol- d_4) δ 178.12, 174.68, 171.20, 83.23, 71.69, 69.77, 68.93, 66.27, 63.49, 62.36, 49.85, 41.80, 32.10, 25.74, 14.46.

$[\alpha]_D^{25^\circ C} = -57.0$ (c = 1, MeOH)

ethyl ((3S,4S,5S,9aS)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxohexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**151**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ = 4.63 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 2H), 4.10 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 10.8, 8.3, 5.8 Hz, 1H), 2.25 (tdd, *J* = 12.3, 10.0, 6.9 Hz, 1H), 1.94 (ddt, *J* = 13.0, 7.5, 2.6 Hz, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ = 179.52, 176.93, 172.10, 88.25, 72.10, 70.36, 65.64, 64.56, 63.91, 62.49, 55.13, 41.67, 32.84, 24.93, 14.42.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}}$ = - 42.5 (*c* = 1, MeOH)

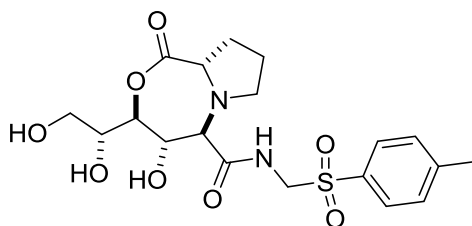
166

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 70/30 und einer Ausbeute von 54% erhalten.

Ausbeute: 54% (119.4 mg, 0.27 mmol) (*syn/anti*:70/30)

HRMS : calc. for: C₁₉H₂₆O₈N₂S⁺: 442,48301 found: 442,48302

(3S,4S,5R,9aS)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*anti*-**166**)

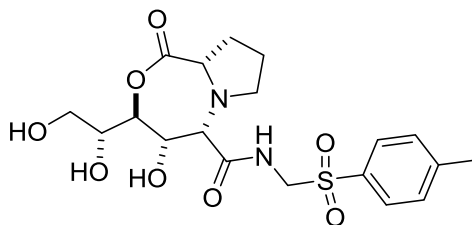


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ = 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 4.85 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 9.3, 8.0 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 3.98 (ddd, *J* = 6.1, 5.2, 2.6 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 9.8, 3.8 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.4, 5.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 3.23 (ddd, *J* = 9.2, 7.0, 2.8 Hz, 1H), 2.65 (td, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.18 (dtd, *J* = 12.5, 10.0, 7.2 Hz, 1H), 1.92 – 1.84 (m, 1H), 1.73 (dtt, *J* = 12.1, 9.7, 7.0 Hz, 1H), 1.63 (ddt, *J* = 12.6, 7.3, 3.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 177.22, 174.54, 146.92, 135.70, 130.97, 130.16, 83.28, 71.63, 69.59, 68.98, 66.16, 63.49, 61.27, 49.82, 32.15, 25.82, 21.63.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ = -64 (*c* = 1, MeOH)

(3S,4S,5S,9aS)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*syn*-**166**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ = 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.76 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 3H), 3.30 – 3.27 (m, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 10.7, 8.5, 5.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.12 (tdd, *J* = 12.2, 10.8, 7.1 Hz, 1H), 1.80 (dtd, *J* = 12.5, 6.2, 3.9 Hz, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.58 (ddd, *J* = 12.4, 5.4, 3.1 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.66, 176.64, 146.72, 135.90, 130.93, 130.02, 88.28, 72.00, 70.24, 65.58, 64.57, 63.88, 61.46, 54.97, 32.68, 25.00, 21.62.

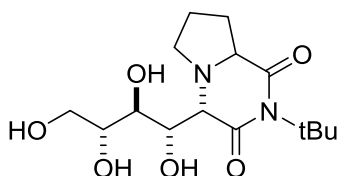
[α]_D^{25°C} = -45 (c = 1, MeOH)

167

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Das Produkt wurde als einzelnes Diastereomer in einer Reinheit von >91/9 und einer Ausbeute von 41% erhalten.

Ausbeute: 41% (68 mg, 0,2 mmol) (*syn/anti*: >91/9)

(4*S*)-2-(tert-butyl)-4-((1*S*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (*syn*-**167**)



¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ= 4.89 (dd, *J* = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 9.3, 7.8 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 3.83 – 3.78 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.71 – 3.66 (m, 2H), 3.20 (tt, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 10.2, 8.9, 5.6 Hz, 1H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 1.98 – 1.77 (m, 3H), 1.35 (s, 9H).

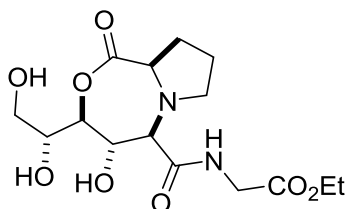
¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ= 173.90, 170.53, 76.32, 74.08, 72.18, 63.99, 60.91, 59.48, 54.56, 52.20, 31.96, 28.77, 25.52.

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.2**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 30/70 und einer Ausbeute von 61% erhalten.

Ausbeute: 61% (109.9 mg, 0.31 mmol) (*syn/anti*:30/70)

HRMS : calc. for: $C_{15}H_{24}O_8N_2K^+$: 399.1164 found: 399.1164

ethyl ((3S,4S,5R,9aR)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxohexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**169**)

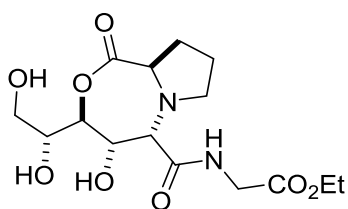


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 4.55 (dd, J = 9.5, 7.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.98 – 3.94 (m, 1H), 3.96 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 11.5, 6.1 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 2.25 (dddd, J = 12.6, 11.5, 10.0, 7.0 Hz, 1H), 1.96 (ddt, J = 12.4, 7.0, 2.6 Hz, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.83 (dddd, J = 14.0, 7.1, 4.8, 2.6 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Methanol- d_4) δ = 178.47, 175.33, 171.63, 83.63, 71.71, 69.27, 68.81, 64.65, 63.46, 62.47, 52.48, 41.76, 32.71, 25.49, 14.44.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ = 29 (c = 1, MeOH)

ethyl ((3S,4S,5S,9aR)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxohexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**169**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.62 (dd, *J* = 6.3, 1.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 4.2, 1.0 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.01 – 3.97 (m, 2H), 3.88 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 3.78 (td, *J* = 5.7, 4.2 Hz, 1H), 3.63 – 3.60 (m, 2H), 2.94 – 2.88 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.67, 176.88, 171.27, 87.95, 72.38, 70.26, 68.89, 64.87, 63.74, 62.36, 52.41, 41.79, 31.98, 26.48, 14.49.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^{\circ}\text{C}} = 55$ (*c* = 1, MeOH)

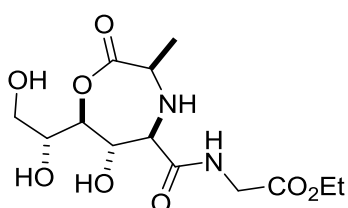
170

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.2**. Die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 33/67 und in einer Ausbeute von 68 % erhalten.

Ausbeute: 68% (113.6 mg, 0.34 mmol) (*syn/anti*:33/67)

HRMS : calc. for: C₁₃H₂₃O₈N₂⁺: 335.1449 found: 335.1450

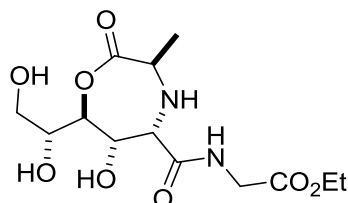
ethyl ((3R,5R,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-methyl-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**170**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ = 4.39 (dd, *J* = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.97 – 3.94 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 3.57 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.27, 176.42, 171.45, 84.13, 73.43, 71.81, 64.53, 63.56, 62.40, 56.68, 41.87, 19.85, 14.44.

ethyl ((3R,5S,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-methyl-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**170**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.46 (dd, *J* = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.81 – 3.78 (m, 2H), 3.66 – 3.63 (m, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 179.07, 178.68, 171.28, 87.47, 72.22, 68.96, 63.80, 62.36, 60.68, 58.36, 41.89, 19.68, 14.48.

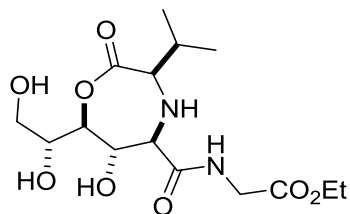
171

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.2**. Das Produkt wurde als einzelnes Diastereomer in einer Reinheit von >95/9 und einer Ausbeute von 59% erhalten.

Ausbeute: 59% (106.9 mg, 0.30 mmol) (*anti/syn*:>95/5)

HRMS : calc. for: C₁₅H₂₇O₈N₂⁺: 363.1762 found: 363.1765

ethyl ((3R,5R,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-isopropyl-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**171**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.37 (dd, *J* = 7.8, 6.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 6.8, 3.1 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.99 – 3.94 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.01 (dq, *J* = 13.8, 6.9, 5.4 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 177.02, 176.59, 171.36, 84.49, 74.02, 71.90, 67.02, 64.66, 63.58, 62.34, 41.88, 32.85, 19.89, 18.50, 14.46.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = 33$ (*c* = 1, MeOH)

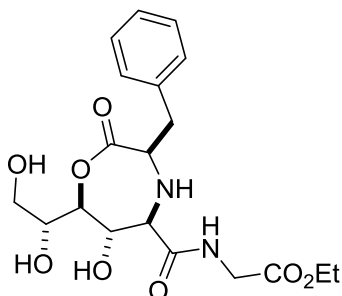
172

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.2**. Die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 22/78 und in einer Ausbeute von 58 % erhalten.

Ausbeute: 58% (118.9 mg, 0.29 mmol) (*syn/anti*:22/78)

HRMS : calc. for: C₁₉H₂₇O₈N₂⁺: 411,43045 found: 411,43047

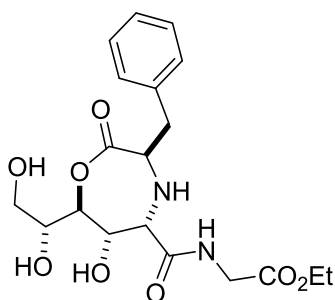
ethyl ((3R,5R,6S,7S)-3-benzyl-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**172**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.31 – 7.25 (m, 5H), 4.20 (dd, *J* = 4.3, 2.0 Hz, 2H), 4.19 – 4.14 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.86 (m, 1H), 3.80 (dd, *J* = 7.7, 5.6 Hz, 1H), 3.64 – 3.60 (m, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.53 (dd, *J* = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 13.9, 5.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 176.71, 176.55, 171.34, 138.53, 130.52, 129.60, 127.87, 84.75, 73.84, 71.82, 64.53, 63.54, 62.83, 62.48, 42.00, 40.52, 14.56.

ethyl ((3R,5S,6S,7S)-3-benzyl-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**172**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.33 – 7.21 (m, 5H), 4.48 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (d, *J* = 17.6 Hz, 4H), 3.94 (d, *J* = 17.7 Hz, 4H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.78 – 3.76 (m, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 2H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 2.97 (dd, *J* = 13.7, 7.8 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

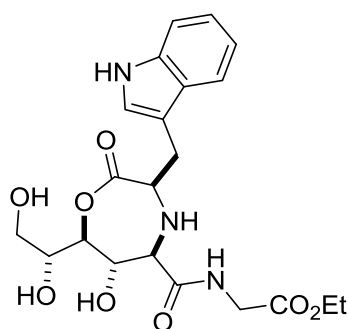
¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.58, 177.16, 171.25, 138.31, 130.49, 129.65, 127.94, 87.40, 72.18, 69.12, 64.06, 63.84, 62.46, 60.65, 41.97, 40.58, 14.59.

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.2**. Die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 29/71 und in einer Ausbeute von 53 % erhalten.

Ausbeute: 53% (119.1 mg, 0.27 mmol) (*syn/anti*:29/71)

HRMS : calc. for: $C_{21}H_{27}O_8N_3K^+$: 488.1428 found: 488.1428

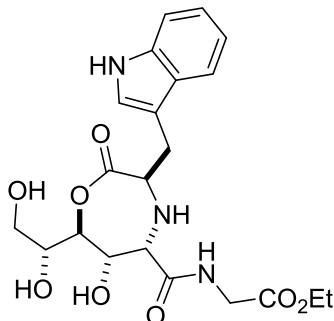
ethyl ((3R,5R,6S,7S)-3-((1H-indol-3-yl)methyl)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**173**)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.65 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 7.04 (tt, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 4.18 – 4.15 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 6.8, 5.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.86 – 3.83 (m, 1H), 3.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.29 (ddd, J = 14.5, 5.4, 0.9 Hz, 1H), 3.11 – 3.05 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Methanol- d_4) δ 177.37, 176.95, 171.32, 138.20, 128.67, 125.10, 122.46, 119.79, 119.43, 112.35, 110.67, 85.17, 73.37, 71.74, 64.93, 63.33, 62.39, 61.92, 41.95, 41.93, 30.44, 14.43.

ethyl ((3R,5S,6S,7S)-3-((1H-indol-3-yl)methyl)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**173**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ = 7.61 – 7.59 (m, 1H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 5.7, 1.2 Hz, 1H), 7.01 – 6.98 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.18 - 4.15 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.91 – 3.89 (m, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.6, 5.0, 1H), 3.33 – 2.27 (m, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 14.4, 7.5, 0.7 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.62, 177.79, 171.24, 138.13, 128.76, 124.87, 122.46, 119.77, 119.43, 112.26, 110.71, 87.37, 72.09, 69.14, 63.75, 63.52, 62.36, 60.95, 41.73, 30.44, 14.43.

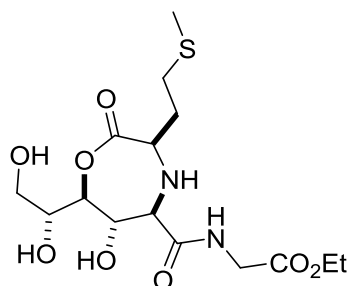
174

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.2**. Die Produkte wurden als Mischung zweier Diastereomere in Form eines farblosen Öls in einem Verhältnis von 25/75 und in einer Ausbeute von 54% erhalten.

Ausbeute: 54% (106,4 mg, 0.27 mmol) (*syn/anti*:25/75)

HRMS : calc. for: C₁₅H₂₆O₈N₂NaS⁺: 417.1302 found: 417.1300

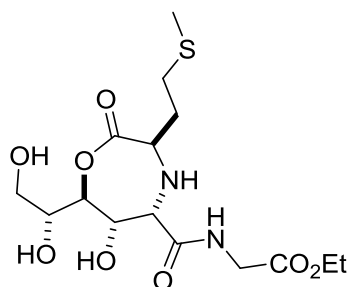
ethyl ((3R,5R,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-(2-(methylthio)ethyl)-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**174**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ = 4.40 (dd, *J* = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 6.9, 3.1 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.95 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.65 – 3.61 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 7.9, 5.6 Hz, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 177.32, 176.60, 171.52, 84.55, 73.78, 71.99, 64.69, 63.72, 62.57, 60.62, 42.11, 34.42, 31.19, 15.26, 14.63.

ethyl ((3R,5S,6S,7S)-7-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-6-hydroxy-3-(2-(methylthio)ethyl)-2-oxo-1,4-oxazepane-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**174**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ= 4.45 (dd, *J* = 5.4, 0.7 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 6.5, 0.9 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.96 – 3.95 (m, 1H), 3.74 – 3.72 (m, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 179.05, 177.81, 171.37, 87.50, 72.37, 69.11, 63.95, 62.53, 62.50, 61.06, 42.11, 34.30, 31.29, 15.35, 14.66.

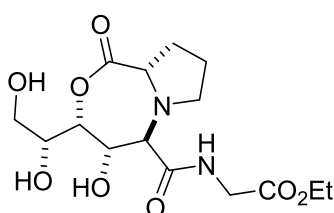
175

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 68/32 und einer Ausbeute von 66% erhalten.

Ausbeute: 66% (118.8 mg, 0.33 mmol) (*syn/anti*:68/32)

HRMS : C₁₅H₂₅O₈N₂⁺: 361.1605 found: 361.1604

ethyl ((3R,4S,5R,9aS)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxohexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**175**)

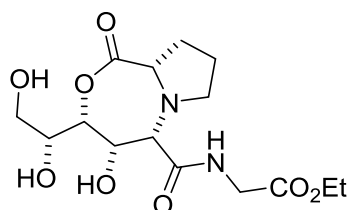


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.66 – 4.59 (m, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (td, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.89 (m, 1H), 3.60 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 9.0, 6.7, 2.8 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 9.4, 8.6, 6.3 Hz, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 1.97 – 1.80 (m, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.23, 175.98, 171.27, 79.88, 71.53, 69.90, 67.57, 66.62, 63.34, 62.38, 50.00, 41.78, 32.03, 25.63, 14.46.

[α]_D^{25°C} = -76 (c = 1, MeOH)

ethyl ((3R,4S,5S,9aS)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxohexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**175**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.59 (dd, *J* = 4.4, 2.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 4.23 – 4.17 (m, 2H), 4.03 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.01 – 3.96 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 12.4, 3.9 Hz, 2H), 3.71 – 3.68 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 11.7, 5.4 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.12 (ddd, *J* = 11.0, 8.4, 5.8 Hz, 1H), 2.25 (tdd, *J* = 12.4, 10.2, 6.8 Hz, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 179.65, 176.20, 172.53, 83.77, 71.78, 66.76, 65.25, 63.41, 62.63, 55.26, 41.66, 32.84, 24.86.

[α]_D^{25°C} = -39 (c = 1, MeOH)

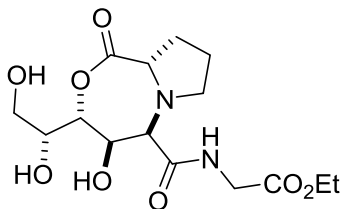
176

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 20/80 und einer Ausbeute von 67% erhalten.

Ausbeute: 67% (120.7 mg, 0.34 mmol) (*syn/anti*:20/80)

HRMS : calc. for: C₁₅H₂₅O₈N₂⁺: 361.1605 found: 361.1606

ethyl ((3R,4R,5R,9aS)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxohexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**176**)

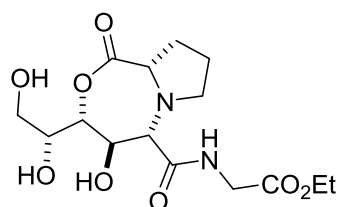


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.46 (dd, *J* = 9.6, 8.0 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 3.78 (ddd, *J* = 7.1, 6.4, 2.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.0, 6.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.0, 7.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 2H), 2.26 (dddd, *J* = 12.6, 11.5, 10.0, 7.0 Hz, 1H), 1.97 (ddt, *J* = 12.3, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.54, 175.16, 171.70, 82.47, 70.42, 68.68, 64.61, 63.61, 62.50, 52.64, 41.77, 32.75, 25.50, 14.43.

[α]_D^{25°C} = - 41.2 (*c* = 1, MeOH)

ethyl ((3R,4R,5S,9aS)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxohexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**176**)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ= 4.37 (dd, *J* = 1.2, 0.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 6.2, 1.1 Hz, 1H), 4.09 (qd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.81

(d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 8.9, 4.9$ Hz, 1H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.33 (dd, $J = 10.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 10.5, 7.9$ Hz, 1H), 3.20 (ddd, $J = 9.2, 6.7, 4.3$ Hz, 1H), 2.72 (dt, $J = 9.3, 7.3$ Hz, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.86 – 1.60 (m, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO) $\delta = 175.10, 174.84, 169.87, 84.64, 71.19, 67.50, 63.31, 61.44, 60.47, 50.67, 40.53, 30.48, 25.13, 14.08$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = -71.9$ ($c = 1$, MeOH)

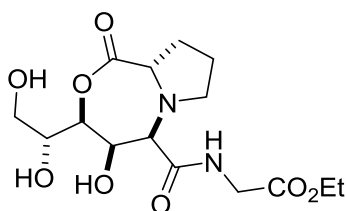
177

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Das Produkt wurde als einzelnes Diastereomer in einer Reinheit von >95/5 und einer Ausbeute von 50% erhalten.

Ausbeute: 50% (90.0 mg, 0.25 mmol) (*syn/anti*:>95/5)

HRMS : calc. for: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{N}_2\text{Na}^+$: 383.1425 found: 383.1426

ethyl ((3S,4R,5R,9aS)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxohexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*syn-177*)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4) δ 4.68 (dd, $J = 4.7, 3.0$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.96 (ddd, $J = 7.7, 4.9, 2.6$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 11.7, 2.8$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 11.7, 5.1$ Hz, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 3.00 (ddd, $J = 9.4, 8.0, 6.7$ Hz, 1H), 2.24 (ddt, $J = 13.0, 6.0, 2.7$ Hz, 1H), 1.99 – 1.79 (m, 3H), 1.27 (td, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.63, 176.05, 171.37, 80.64, 71.90, 69.61, 68.27, 66.46, 64.31, 62.34, 52.32, 41.79, 31.85, 26.30, 14.47.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -32$ (c = 1, MeOH)

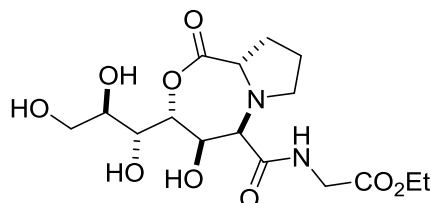
178

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 20/80 und einer Ausbeute von 55% erhalten.

Ausbeute: 55% (109.2 mg, 0.28 mmol) (*syn/anti*:20/80)

HRMS : calc. for: C₁₆H₂₆O₉N₂K⁺: 429.1270 found: 429.1271

ethyl ((3R,4R,5R,9aS)-4-hydroxy-1-oxo-3-((1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**178**)

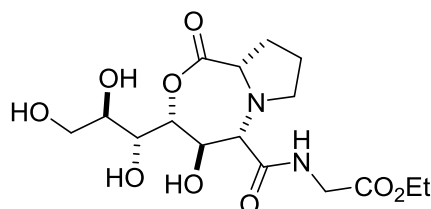


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.50 – 4.44 (m, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.06 – 3.99 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.83 – 3.79 (m, 1H), 3.68 – 3.63 (m, 3H), 3.58 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 3.23 – 3.18 (m, 2H), 2.26 (dddd, *J* = 12.6, 11.5, 10.0, 7.0 Hz, 1H), 1.97 (ddt, *J* = 12.3, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 1.93 – 1.78 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.53, 175.33, 171.72, 82.23, 72.28, 70.05, 69.50, 68.77, 64.85, 64.61, 62.50, 52.60, 41.76, 32.75, 25.50, 14.43.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -66$ ($c = 1$, MeOH)

ethyl ((3R,4R,5S,9aS)-4-hydroxy-1-oxo-3-((1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**178**)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 4.72 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 6.5$, 1.2 Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.89 (dd, $J = 9.0$, 4.5 Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 11.2$, 2.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 9.1$, 1.4 Hz, 1H), 3.63 (q, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J = 9.1$, 5.3, 2.8 Hz, 1H), 3.34 – 3.31 (m, 1H), 2.90 (dt, $J = 9.2$, 7.2 Hz, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.01 – 1.77 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Methanol- d_4) δ = 178.66, 177.32, 171.28, 86.96, 72.88, 72.41, 71.82, 68.93, 64.92, 64.59, 62.34, 52.39, 41.73, 31.98, 26.47, 14.46.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -76$ ($c = 1$, MeOH)

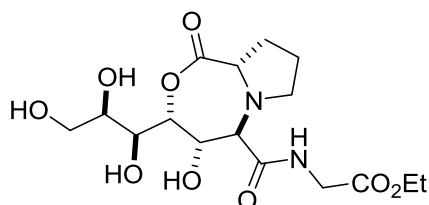
179

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 60/40 und einer Ausbeute von 48% erhalten.

Ausbeute: 48% (93.6 mg, 0.24 mmol) (*syn/anti*:60/40)

HRMS : calc. for: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{N}_2\text{Na}^+$: 413.1531 found: 413.1531

ethyl ((3R,4S,5R,9aS)-4-hydroxy-1-oxo-3-((1S,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**179**)

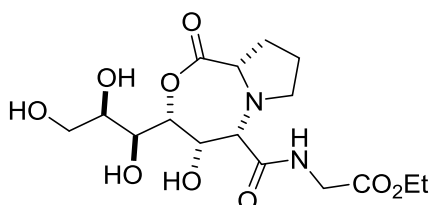


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ = 4.72 (dd, *J* = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 5.5, 4.8 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.18 – 4.13 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 2H), 3.81 (td, *J* = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 3H), 3.22 (ddd, *J* = 8.3, 6.1, 2.2 Hz, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 9.8, 8.8, 6.2 Hz, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 1.97 – 1.79 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.17, 175.33, 171.36, 80.50, 72.38, 72.14, 69.92, 67.13, 64.04, 62.43, 51.87, 41.81, 32.00, 25.48, 14.45.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ = -80 (*c* = 1, MeOH)

ethyl ((3R,4S,5S,9aS)-4-hydroxy-1-oxo-3-((1S,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**179**)



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ= 8.17 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 3H), 4.46 (td, *J* = 4.5, 2.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 4.08 (qd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 17.4, 6.5 Hz, 1H), 3.85 – 3.82 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 17.4, 5.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 1H), 3.39 (dd, *J* = 5.7, 4.6 Hz, 1H), 3.22 (ddd, *J* = 8.6, 6.8, 2.0 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 10.5, 8.5, 5.9 Hz, 1H), 2.04 (tdd, *J* = 12.0, 9.9, 6.8 Hz, 1H), 1.83 – 1.57 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO) δ 175.20, 174.06, 170.33, 78.67, 69.93, 69.52, 65.20, 65.03, 63.30, 62.02, 60.45, 53.10, 40.55, 31.08, 23.44, 13.99.

[α]_D^{25°C} = -37 (*c* = 1, MeOH)

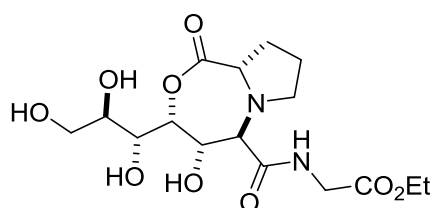
180

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 60/40 und einer Ausbeute von 36% erhalten.

Ausbeute: 36% (70.2 mg, 0.18 mmol) (*syn/anti*:60/40)

HRMS : calc. for: C₁₆H₂₅O₉N₂⁻: 389.1566 found: 389.1564

ethyl ((3R,4S,5R,9aS)-4-hydroxy-1-oxo-3-((1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**180**)

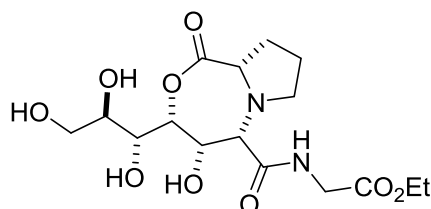


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 4.87 – 4.82 (m, 1H), 4.68 (dd, *J* = 9.4, 8.1 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.97 – 3.93 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.81 – 3.76 (m, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.66 – 3.59 (m, 2H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 2.64 (td, *J* = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 1.92 (dt, *J* = 15.2, 6.7, 3.4 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.24, 176.19, 171.28, 79.57, 71.69, 71.45, 69.60, 67.36, 66.53, 64.81, 62.38, 49.74, 41.76, 32.02, 25.65, 14.46.

[α]_D^{25°C} = -89 (c = 1, MeOH)

ethyl ((3R,4S,5S,9aS)-4-hydroxy-1-oxo-3-((1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**180**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ= 4.70 (dd, *J* = 4.5, 2.8 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.02 – 3.98 (m, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 2H), 3.78 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 4H), 3.12 (ddd, *J* = 11.0, 8.4, 5.9 Hz, 1H), 2.25 (tdd, *J* = 12.4, 10.2, 6.9 Hz, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 179.61, 176.26, 172.29, 82.91, 73.10, 72.61, 71.92, 66.50, 65.32, 63.94, 62.55, 55.17, 41.69, 32.84, 24.86, 14.42.

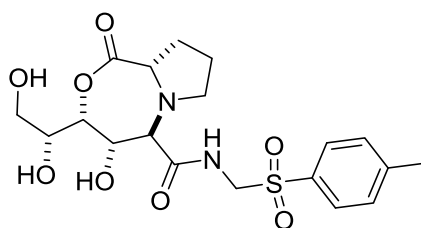
[α]_D^{25°C} = -68 (c = 1, MeOH)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.3**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 72/28 und einer Ausbeute von 23% erhalten.

Ausbeute: 23% (53.1 mg, 0.12 mmol) (*syn/anti*:72/28)

HRMS : calc. for: $C_{19}H_{26}O_8N_2S^+$: 441,1337 found: 441,1335

(3R,4S,5R,9aS)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*anti*-**181**)

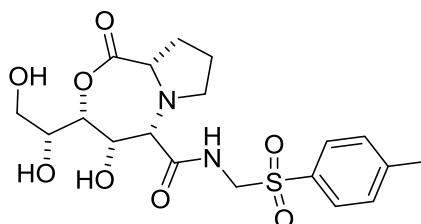


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4) δ = 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 4.76 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.62 – 4.60 (m, 1H), 4.13 – 4.09 (m, 1H), 4.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 9.9, 3.7 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.8, 6.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 10.8, 7.4 Hz, 1H), 3.23 (ddd, J = 9.1, 6.9, 2.7 Hz, 1H), 2.58 (ddd, J = 9.6, 8.5, 6.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.16 (dtd, J = 12.6, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H), 1.72 (dtt, J = 12.1, 9.8, 7.0 Hz, 1H), 1.61 (ddt, J = 12.6, 7.1, 3.5 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Methanol- d_4) δ 177.25, 175.88, 146.89, 135.46, 131.01, 130.25, 79.51, 71.26, 69.78, 67.23, 66.44, 63.32, 61.23, 49.49, 32.08, 25.77, 21.63.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ = -75 (c = 1, MeOH)

(3R,4S,5S,9aS)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*syn*-**181**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.81 – 7.76 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 4.91 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 4.4, 2.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 3.97 (dt, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 6.7, 4.6, 3.3 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 10.9, 8.5, 5.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 (ddt, *J* = 12.2, 10.4, 6.0 Hz, 1H), 1.80 (dt, *J* = 10.5, 5.5, 1.7 Hz, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.66, 175.82, 146.74, 135.93, 130.93, 129.99, 83.83, 71.72, 71.69, 67.02, 65.31, 63.40, 61.50, 55.03, 32.64, 24.92, 21.62.

[α]_D^{25°C} = -24 (*c* = 1, MeOH)

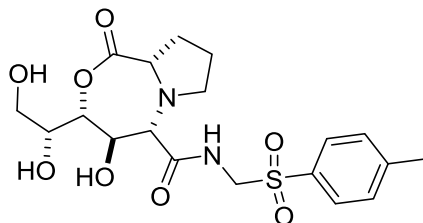
182

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.3**. Das Produkt wurde als einzelnes Diastereomer in einer Reinheit von >95/5 und einer Ausbeute von 54% erhalten.

Ausbeute: 54% (119.4 mg, 0.27 mmol) (*syn/anti*:9/91)

HRMS : calc. for: C₁₉H₂₅O₈N₂NS⁺: 441,1337 found: 441,1332

(3R,4R,5S,9aS)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*anti*-**182**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 4.79 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 6.4, 1.1 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.84 (td, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 11.5, 7.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 11.5, 6.8 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 9.3, 6.8, 4.3 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 9.3, 8.0, 6.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (dtd, *J* = 12.4, 8.9, 7.0 Hz, 1H), 1.86 (dtt, *J* = 11.9, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 1.73 (dddd, *J* = 15.3, 12.1, 8.4, 7.0 Hz, 1H), 1.55 (ddt, *J* = 12.2, 7.1, 5.1 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 177.66, 177.03, 146.84, 135.61, 131.02, 130.09, 86.82, 72.91, 72.81, 68.71, 64.85, 63.18, 61.27, 52.51, 32.02, 26.55, 21.64.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^{\circ}\text{C}} = -65$ (*c* = 1, MeOH)

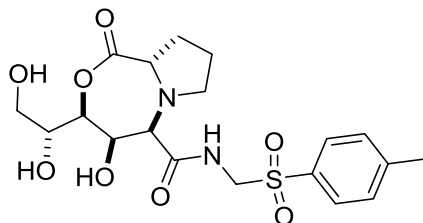
183

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.3**. Das Produkt wurde als einzelnes Diastereomer in einer Reinheit von >95/5 und einer Ausbeute von 26% erhalten.

Ausbeute: 26% (57.5 mg, 0.13 mmol) (*syn/anti*:>95/5)

HRMS : calc. for: C₁₉H₂₆O₈N₂S⁺: 442,48301 found: 442,48304

(3S,4R,5R,9aS)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*syn*-**183**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 4.7, 3.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.94 (ddd, *J* = 9.0, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.76 (m, 2H), 3.65 (dd, *J* = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 2.94 (td, *J* = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.13 (dtd, *J* = 12.4, 9.4, 7.1 Hz, 1H), 1.86 (dddd, *J* = 14.8, 7.8, 5.3, 3.4 Hz, 1H), 1.72 (dddd, *J* = 18.9, 12.0, 9.1, 7.0 Hz, 1H), 1.62 – 1.55 (m, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.01, 175.99, 146.85, 135.85, 130.98, 129.98, 80.71, 71.59, 69.58, 67.53, 66.32, 64.32, 61.38, 52.51, 31.90, 26.13, 21.63.

[α]_D^{25°C} = - 48 (c = 0.5, MeOH)

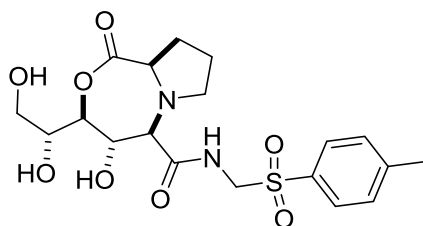
184

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.3**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 17/83 und einer Ausbeute von 48% erhalten.

Ausbeute: 48% (106.1 mg, 0.24 mmol) (*syn/anti*: 17/83)

HRMS : calc. for: C₁₉H₂₅O₈N₂S⁺: 441,1337 found: 441,1335

(3S,4S,5R,9aR)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*anti*-**184**)

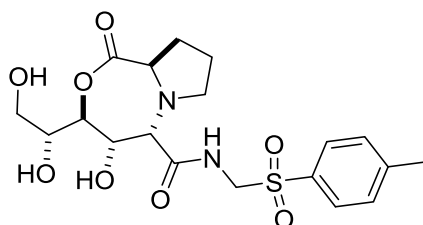


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 4.84 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 14.0, 0.6 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 9.3, 7.5 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 3.99 – 3.95 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.73 – 3.66 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 3.15 (td, *J* = 6.9, 6.1, 3.7 Hz, 1H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 177.56, 175.14, 146.85, 135.93, 131.04, 130.00, 83.84, 71.66, 69.42, 68.89, 64.83, 63.52, 61.39, 52.54, 32.59, 25.50, 21.62.

[α]_D^{25°C} = -14 (*c* = 1, MeOH)

(3S,4S,5S,9aR)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*syn*-**184**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 4.81 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 6.2, 0.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 3.4, 0.8 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.84 (td, *J* = 6.0, 3.4 Hz, 1H), 3.70 – 3.67 (m, 1H), 3.68 – 3.64 (m, 2H), 3.25 (ddd, *J* = 9.4, 6.8, 4.5 Hz, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 9.4, 7.9, 6.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (dtd, *J* = 12.5, 8.8, 7.0 Hz, 1H), 1.86 (dtt, *J* = 11.9, 7.0, 4.9 Hz, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.55 (ddt, *J* = 12.3, 7.1, 5.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 177.62, 176.82, 146.83, 135.68, 131.03, 130.17, 88.14, 72.57, 70.12, 68.80, 65.21, 63.81, 61.26, 52.48, 32.04, 26.61, 21.63.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -35$ (c = 1, MeOH)

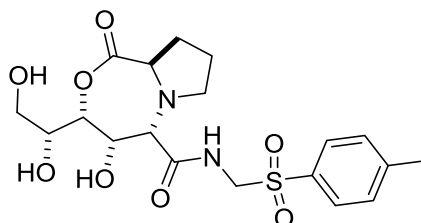
185

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.3**. Das Produkt wurde als einzelnes Diastereomer in einer Reinheit von >95/5 und einer Ausbeute von 32% erhalten.

Ausbeute: 32% (70.7 mg, 0.16 mmol) (*syn/anti*:>95/5)

HRMS : calc. for: C₁₉H₂₆O₈N₂S⁺: 442,48301 found: 442,48303

(3R,4S,5S,9aR)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*syn*-**185**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.81 – 7.78 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 4.82 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 4.8, 3.2 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 3.99 (dt, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 11.4, 4.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 2.95 (td, *J* = 8.9, 6.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.13 (dtd, *J* = 12.4, 9.2, 7.1 Hz, 1H), 1.86 (dddd, *J* = 15.2, 8.0, 5.5, 3.4 Hz, 1H), 1.72 (dddd, *J* = 14.1, 12.1, 8.9, 7.1 Hz, 1H), 1.57 (ddt, *J* = 11.4, 7.1, 4.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 177.95, 175.98, 146.85, 135.89, 130.99, 129.99, 83.54, 71.98, 71.76, 67.70, 66.59, 63.45, 61.39, 52.44, 31.92, 26.17, 21.63.

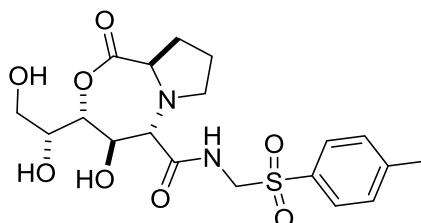
$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -57$ (c = 1, MeOH)

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.3**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 71/29 und einer Ausbeute von 52% erhalten.

Ausbeute: 52% (115.0 mg, 0.26 mmol) (*syn/anti*:71/29)

HRMS : calc. for: $C_{19}H_{26}O_8N_2S^+$: 442,48301 found: 442,48302

(3R,4R,5S,9aR)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*anti*-**186**)

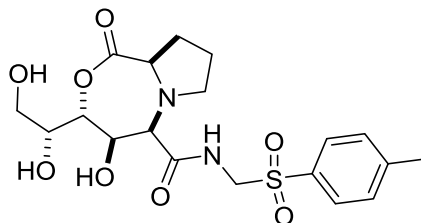


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 4.87 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 9.8, 8.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 9.7, 3.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 6.7, 2.2 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 11.0, 6.4 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.0, 7.0 Hz, 1H), 3.23 (ddd, J = 8.6, 7.0, 2.8 Hz, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.19 (dtd, J = 12.5, 10.0, 7.1 Hz, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 1H), 1.74 (dtt, J = 12.1, 9.8, 7.0 Hz, 1H), 1.62 (ddt, J = 12.6, 7.3, 3.6 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Methanol- d_4) δ 177.21, 174.36, 146.91, 135.69, 130.97, 130.15, 82.07, 70.46, 70.34, 68.79, 66.16, 63.59, 61.27, 49.78, 32.13, 25.81, 21.63.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ = 13 (c = 1, MeOH)

(3R,4R,5R,9aR)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*syn*-**186**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.87 (d, *J* = 14.1 Hz, 6H), 4.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (td, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 11.0, 7.1 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 11.0, 6.9 Hz, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 10.5, 8.4, 5.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (dtd, *J* = 12.2, 10.5, 6.8 Hz, 1H), 1.80 (dtd, *J* = 12.6, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.63, 177.05, 146.71, 135.87, 130.94, 130.00, 87.59, 72.81, 72.47, 65.59, 64.49, 63.29, 61.45, 54.92, 32.70, 25.02, 21.62.

[α]_D^{25°C} = 6 (*c* = 1, MeOH)

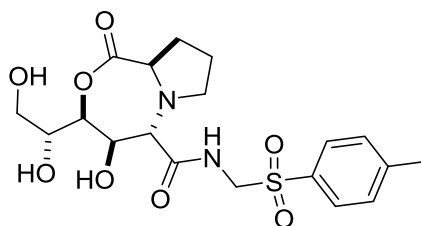
187

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.3**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 81/19 und einer Ausbeute von 67% erhalten.

Ausbeute: 67% (148.2 mg, 0.34 mmol) (*syn/anti*:81/19)

HRMS : calc. for: C₁₉H₂₅O₈N₂S⁺: 441,1337 found: 441,1336

(3S,4R,5S,9aR)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*anti*-**187**)

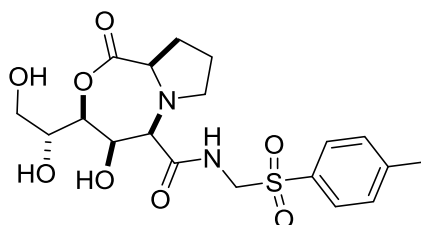


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.84 – 7.81 (m, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 6.6, 5.5 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.01 (td, *J* = 5.7, 4.3 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.0, 3.5 Hz, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 9.0, 6.8, 2.5 Hz, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 9.9, 8.6, 6.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.14 (dtd, *J* = 12.6, 10.3, 7.2 Hz, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.72 (dtt, *J* = 12.2, 10.0, 6.9 Hz, 1H), 1.62 (ddt, *J* = 13.7, 7.0, 3.3 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 177.15, 175.31, 146.88, 135.69, 131.01, 130.16, 80.40, 72.83, 72.26, 68.55, 66.65, 64.17, 61.30, 50.58, 31.99, 25.60, 21.63.

[α]_D^{25°C} = 62 (*c* = 1, MeOH)

(3S,4R,5R,9aR)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*syn*-**187**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.83 – 7.74 (m, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 4.94 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 9.1, 5.0, 2.8 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 2.8

Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 12.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 11.1, 2.9$ Hz, 1H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 2.92 (ddd, $J = 11.0, 8.5, 5.6$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.11 (tdd, $J = 12.3, 10.4, 6.8$ Hz, 1H), 1.80 (dddt, $J = 12.0, 6.8, 5.4, 1.6$ Hz, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.60 – 1.54 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Methanol- d_4) δ 178.72, 175.83, 146.72, 135.90, 130.91, 129.98, 80.65, 71.30, 69.46, 66.73, 65.39, 64.32, 61.50, 55.04, 32.66, 24.91, 21.62.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = 33$ ($c = 1$, MeOH)

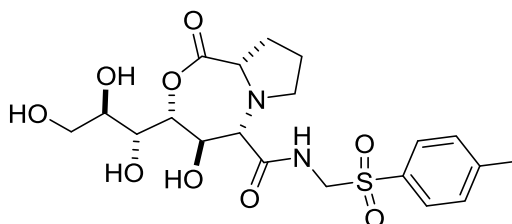
188

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.3**. Das Produkt wurde als einzelnes Diastereomer in einer Reinheit von >95/5 und einer Ausbeute von 21% erhalten.

Ausbeute: 21% (49.6 mg, 0.11 mmol) (*syn/anti*: <5/95)

HRMS : calc. for: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{N}_2\text{S}^+$: 471.1443 found: 471.1441

(3R,4R,5S,9aS)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)-3-((1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*anti*-**188**)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.81 – 7.79 (m, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 4.76 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.74 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 6.5, 1.1$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 3.65 (dd, $J = 11.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.26 (ddd, $J = 9.4, 6.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.86 (ddd, $J = 9.4, 8.1, 6.8$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.85 (dddd, $J = 14.4, 9.0, 6.2, 3.1$ Hz, 1H), 1.74 (dt, $J = 12.5, 7.6$ Hz, 1H), 1.55 (ddt, $J = 12.2, 7.1, 5.1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Methanol- d_4) δ 177.76, 177.21, 146.86, 135.62, 131.02, 130.07, 87.11, 72.80, 72.68, 71.79, 68.64, 64.96, 64.61, 61.31, 52.54, 32.02, 26.51, 21.64.

$$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -57 \text{ (c = 1, MeOH)}$$

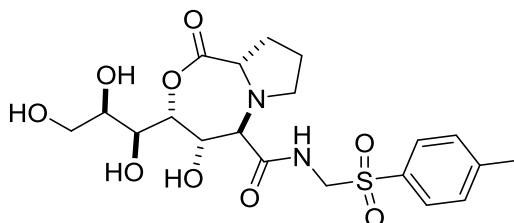
189

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.3**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 71/29 und einer Ausbeute von 29% erhalten.

Ausbeute: 29% (68.5 mg, 0.15 mmol) (*syn/anti*:71/29)

HRMS : calc. for: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{N}_2\text{S}^+$: 471.1443 found: 471.1442

(3R,4S,5R,9aS)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)-3-((1S,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*anti*-**189**)

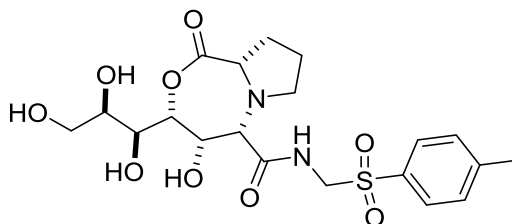


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 3H), 4.77 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 3.84 (td, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 9.5, 6.4 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 2H), 3.18 (ddd, J = 9.0, 6.8, 2.4 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J = 10.0, 8.6, 6.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.14 (dtd, J = 12.7, 10.2, 7.2 Hz, 1H), 1.90 – 1.83 (m, 1H), 1.74 (dddd, J = 15.5, 10.3, 7.7, 5.1 Hz, 1H), 1.62 (ddt, J = 13.7, 7.1, 3.1 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, Methanol- d_4) δ 177.11, 175.17, 146.89, 135.68, 131.01, 130.14, 80.22, 72.17, 72.15, 70.39, 68.88, 66.70, 63.99, 61.30, 50.93, 31.96, 25.55, 21.63.

$$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -51 \text{ (c = 1, MeOH)}$$

(3R,4S,5S,9aS)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)-3-((1S,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*syn*-**189**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.81 – 7.77 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 4.92 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.76 (td, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 11.1, 6.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 10.9, 8.5, 5.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.80 (ddd, *J* = 9.8, 6.6, 5.0 Hz, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.80, 175.86, 146.73, 135.84, 130.92, 129.97, 80.35, 71.62, 71.32, 67.87, 66.90, 65.41, 64.02, 61.51, 55.04, 32.64, 24.90, 21.62.

[α]_D^{25°C} = -32 (*c* = 1, MeOH)

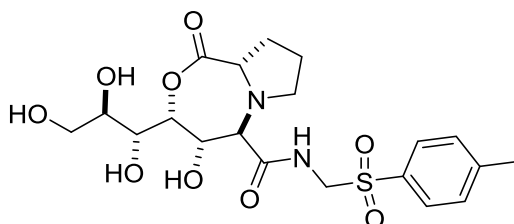
190

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.3**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 77/23 und einer Ausbeute von 9% erhalten.

Ausbeute: 9% (21.3 mg, 0.05 mmol) (*syn/anti*:77/23)

HRMS : calc. for: C₂₀H₂₇O₉N₂S⁺: 471.1443 found: 471.1441

(3R,4S,5R,9aS)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)-3-((1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*anti*-**190**)

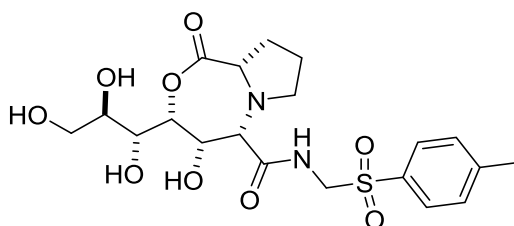


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 4.87 – 4.85 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 9.8, 8.4 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 3.24 (ddd, *J* = 9.0, 6.9, 2.7 Hz, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.17 (dtd, *J* = 12.6, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 1.87 (ddq, *J* = 12.8, 6.4, 3.1 Hz, 1H), 1.72 (dtt, *J* = 12.2, 9.9, 7.0 Hz, 1H), 1.61 (ddt, *J* = 12.6, 7.2, 3.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 177.28, 176.07, 146.91, 135.53, 131.01, 130.23, 79.46, 71.71, 71.24, 69.63, 67.27, 66.41, 64.83, 61.23, 49.44, 32.07, 25.78, 21.63.

[α]_D^{25°C} = -85 (*c* = 1, MeOH)

(3R,4S,5S,9aS)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)-3-((1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*syn*-**190**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.81 – 7.77 (m, 2H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 4.5, 2.7 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 10.7, 3.3 Hz, 1H), 3.72 – 3.64 (m, 2H), 3.63 (dd, *J* = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 2.93 (ddd, *J* = 10.9, 8.5, 5.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.80 (dddd, *J* = 14.1, 6.7, 3.8, 1.5 Hz, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.78, 175.93, 146.76, 135.94, 130.94, 130.01, 83.42, 72.87, 72.72, 71.70, 66.74, 65.41, 64.01, 61.50, 55.03, 32.68, 24.95, 21.62.
[α]_D^{25°C} = -34 (c = 1, MeOH)

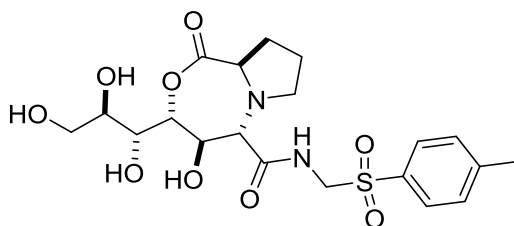
191

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.3**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 83/17 und einer Ausbeute von 23% erhalten.

Ausbeute: 23% (54.3 mg, 0.12 mmol) (*syn/anti*:83/17)

HRMS : calc. for: C₂₀H₂₇O₉N₂S⁺: 471.1443 found: 471.1442

(3R,4R,5S,9aR)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)-3-((1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*anti*-**191**)

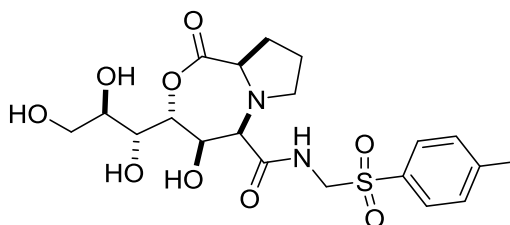


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.84 – 7.79 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.87 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.46 (m, 2H), 3.87 – 3.81 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.70 – 3.65 (m, 2H), 3.23 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 2.8 Hz, 1H), 2.66 (td, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.19 (dtd, *J* = 12.6, 10.0, 7.2 Hz, 1H), 1.88 (ddd, *J* = 13.4, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.63 (ddt, *J* = 12.5, 7.3, 3.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 177.22, 174.53, 146.93, 135.70, 130.97, 130.16, 81.88, 72.25, 70.35, 69.52, 68.89, 64.87, 61.28, 49.80, 48.66, 32.13, 25.80, 21.64.

[α]_D^{25°C} = +19 (c = 1, MeOH)

(3R,4R,5R,9aR)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)-3-((1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*syn*-**191**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.87 – 7.65 (m, 2H), 7.62 – 7.31 (m, 2H), 4.87 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 9.3, 1.5 Hz, 1H), 3.67 – 3.61 (m, 2H), 3.57 (ddd, *J* = 9.2, 5.2, 3.0 Hz, 1H), 3.30 – 3.27 (m, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 10.5, 8.5, 5.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.80 (dtd, *J* = 12.1, 5.7, 2.7 Hz, 1H), 1.70 – 1.54 (m, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.66, 177.24, 146.74, 135.94, 130.96, 130.03, 87.81, 73.04, 72.32, 71.86, 65.65, 64.70, 64.65, 61.47, 54.92, 32.71, 25.05, 21.62.

[α]_D^{25°C} = +31 (*c* = 1, MeOH)

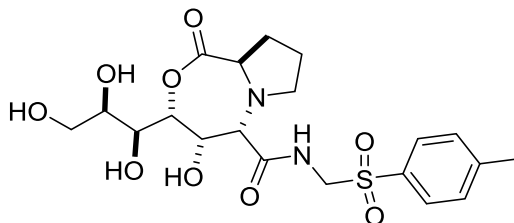
192

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.3**. Das Produkt wurde als einzelnes Diastereomer in einer Reinheit von >95/5 und einer Ausbeute von 22% erhalten.

Ausbeute: 22% (51.9 mg, 0.11 mmol) (*syn/anti*:>95/5)

HRMS : calc. for: C₂₀H₂₇O₉N₂S⁺: 471.1443 found: 471.1440

(3R,4S,5S,9aR)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)-3-((1S,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*syn*-**192**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.83 (d, *J* = 14.1 Hz, 3H), 4.65 (dd, *J* = 4.6, 2.9 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 6.2, 1.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 11.1, 6.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.1, 6.8 Hz, 1H), 3.30 – 3.27 (m, 1H), 2.94 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.14 (dtd, *J* = 12.3, 9.4, 7.1 Hz, 1H), 1.86 (dtd, *J* = 15.8, 7.0, 3.5 Hz, 1H), 1.71 (dddd, *J* = 16.1, 12.1, 9.2, 7.1 Hz, 1H), 1.59 (ddd, *J* = 12.4, 7.4, 3.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.10, 176.10, 146.89, 135.70, 130.99, 129.94, 80.36, 71.63, 71.55, 67.89, 67.47, 66.42, 64.06, 61.40, 52.51, 31.89, 26.09, 21.65.

[α]_D^{25°C} = +13 (*c* = 1, MeOH)

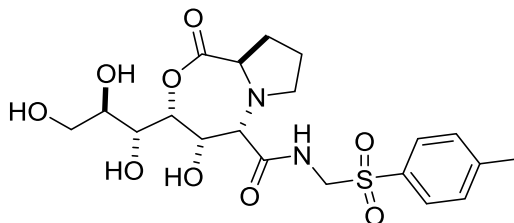
193

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.3**. Das Produkt wurde als einzelnes Diastereomer in einer Reinheit von >95/5 und einer Ausbeute von 7% erhalten.

Ausbeute: 7% (16.6 mg, 0.04 mmol) (*syn/anti*:>95/5)

HRMS : calc. for: C₂₀H₂₇O₉N₂S⁺: 471.1443 found: 471.1441

(3R,4S,5S,9aR)-4-hydroxy-1-oxo-N-(tosylmethyl)-3-((1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)hexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carboxamide (*syn*-**193**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 4.9, 3.2 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 7.4, 5.9 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.80 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 3.71 (ddd, *J* = 7.3, 5.4, 2.7 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 9.3, 7.0, 3.7 Hz, 1H), 2.94 (td, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.14 (dtd, *J* = 12.4, 9.4, 7.1 Hz, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.62 – 1.55 (m, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.05, 176.08, 146.86, 135.89, 130.99, 129.99, 82.86, 73.11, 72.59, 71.81, 67.64, 66.30, 64.07, 61.41, 52.53, 48.66, 31.94, 26.17, 21.63.

[α]_D^{25°C} = +11 (*c* = 1, MeOH)

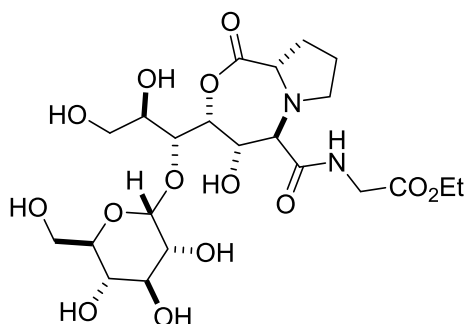
194

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Die beiden Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie getrennt und in einem Verhältnis von 83/17 und einer Ausbeute von 38% erhalten.

Ausbeute: 38% (104.9 mg, 0.19 mmol) (*syn/anti*:83/17)

HRMS : calc. for: C₂₂H₃₇O₁₄N₂⁺: 553.2239 found: 553.2232

ethyl ((3R,4S,5R,9aS)-3-((1R,2R)-2,3-dihydroxy-1-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propyl)-4-hydroxy-1-oxohexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*anti*-**194**)

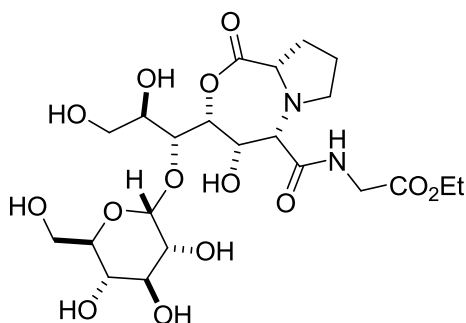


¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 5.14 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 4H), 4.06 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 9.8, 3.6 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.89 – 3.86 (m, 1H), 3.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 3.66 (dd, *J* = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.8, 8.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 9.8, 3.7 Hz, 1H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 2.66 (ddd, *J* = 9.6, 8.6, 6.2 Hz, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 1.92 (dt, *J* = 16.3, 6.9, 3.5 Hz, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.74, 175.59, 171.71, 102.40, 80.41, 80.32, 75.06, 74.49, 74.03, 73.54, 71.83, 71.45, 66.77, 66.74, 63.97, 62.49, 62.48, 49.94, 41.95, 32.05, 25.76, 14.45.

$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -12$ (*c* = 1, MeOH)

ethyl ((3R,4S,5S,9aS)-3-((1R,2R)-2,3-dihydroxy-1-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propyl)-4-hydroxy-1-oxohexahydro-1H,3H-pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazepine-5-carbonyl)glycinate (*syn*-**194**)



¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ= 5.18 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 4.3, 2.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.95 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.94 – 3.92 (m, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 3.74 – 3.63 (m, 4H), 3.43 (dd, *J* = 9.8, 3.9 Hz, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 3.07 (ddd, *J* = 11.0, 8.3, 5.6 Hz, 1H), 2.25 (tdd, *J* = 12.2, 10.1, 6.5 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 11.8, 5.3, 1.9 Hz, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.76 (dh, *J* = 11.9, 6.1, 5.5 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ= 179.57, 175.70, 172.48, 100.64, 84.29, 79.80, 74.92, 73.64, 72.34, 71.89, 71.37, 66.47, 65.13, 63.22, 62.64, 62.63, 62.33, 55.27, 41.67, 32.78, 24.82, 14.43.

[α]_D^{25°C} = +13.2 (c = 1, MeOH)

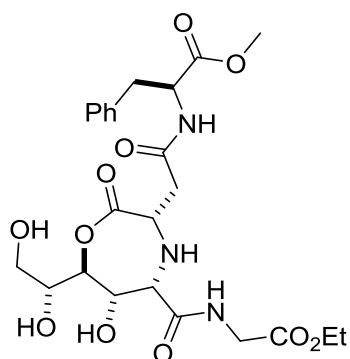
196

Die Darstellung erfolgte nach **AVV 5.4.1.1**. Das Produkt wurde als einzelnes Diastereomer in einer Reinheit von >95/5 und einer Ausbeute von 42% erhalten.

Ausbeute: 42% (113.2 mg, 0.21 mmol) (*syn/anti*:94/6)

HRMS : calc. for: C₂₄H₃₄O₁₁N₃⁺: 540.2188 found: 540.2187

methyl (2-((3*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-7-((*R*)-1,2-dihydroxyethyl)-5-((2-ethoxy-2-oxoethyl)carbamoyl)-6-hydroxy-2-oxo-1,4-oxazepan-3-yl)acetyl)-L-phenylalaninate (*syn*-**196**)



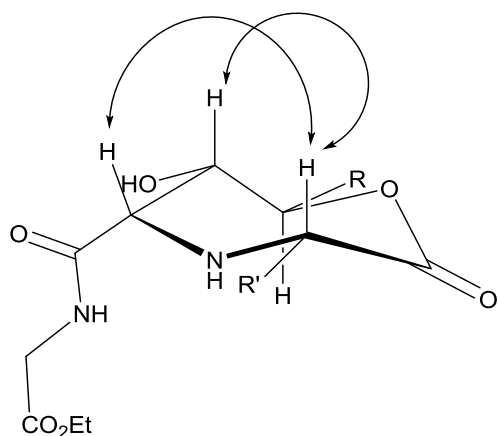
¹H-NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ= 7.27 (ddd, *J* = 8.8, 6.0, 1.2 Hz, 2H), 7.22 – 7.18 (m, 3H), 4.70 (dd, *J* = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.79 (td, *J* = 5.6, 4.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.66 – 3.59 (m, 3H), 3.13 (dd, *J* = 13.9, 6.0 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 13.9, 8.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 15.7, 3.6 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 15.7, 9.9 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, Methanol-*d*₄) δ 178.40, 175.85, 173.32, 172.79, 171.08, 137.88, 130.21, 130.17, 129.49, 129.47, 127.90, 127.85, 87.83, 72.07, 67.82, 63.77, 62.35, 60.59, 58.85, 55.31, 52.73, 41.97, 39.30, 38.31, 14.45.

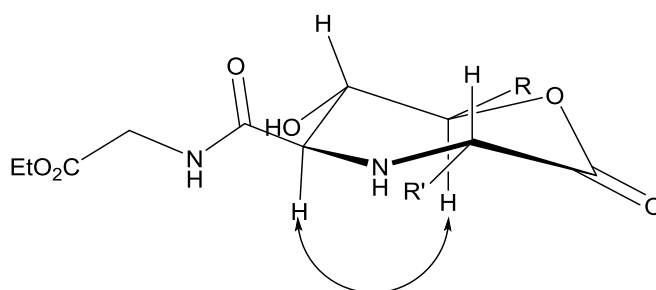
[α]_D^{25°C} = -23.0 (c = 1, MeOH)

5.4.3 Konfigurationsbestimmungen

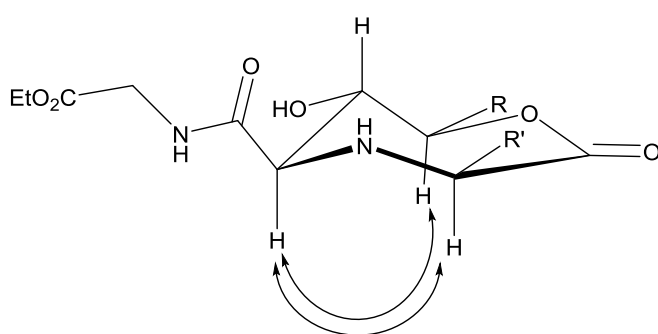
Die Bestimmung der Konfiguration der Produkte erfolgte durch die Auswertung der Kopplungskonstanten im ^1H -NMR-Spektrum und der NOESY-Spektren. Im Folgenden sind die für die Konfigurationsaufklärung relevanten NOEs dargestellt. Aufgrund der analogen NO-Effekte für Produkte gleicher Kohlenhydrate und Aminosäuren gleicher Konfiguration, sind die Produkte **151-162**, sowie die Produkte **169-174** zusammengefasst.



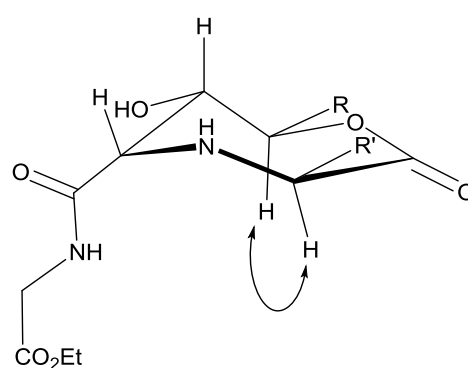
syn-151 – syn-162



anti-151 – anti-162

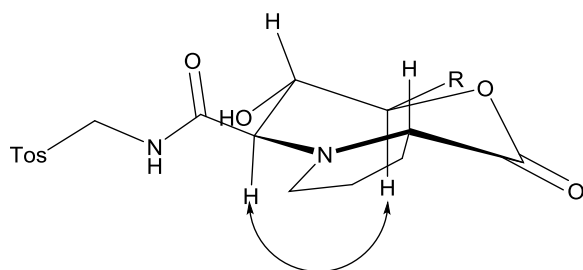


anti-169 – anti-174

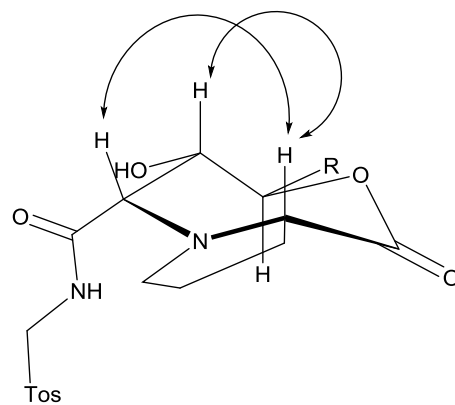


syn-169 – syn-174

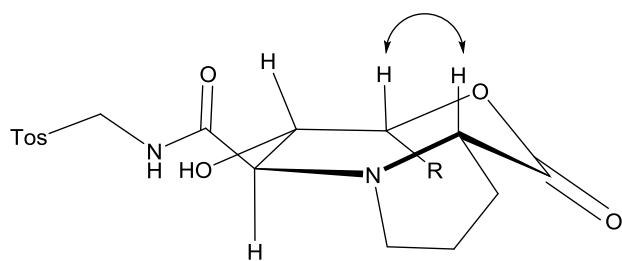
anti-151



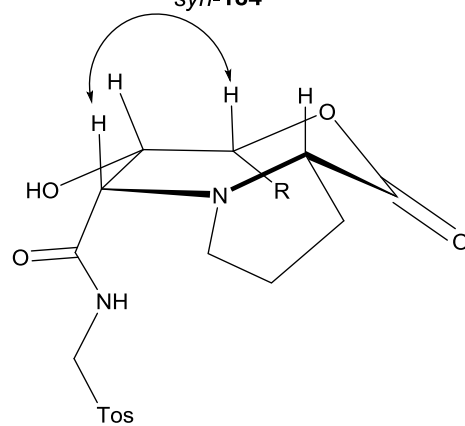
syn-151



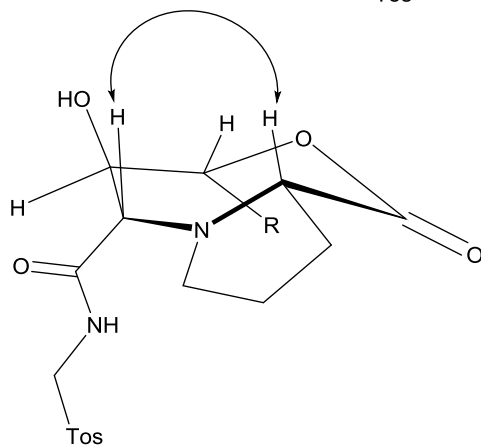
anti-184



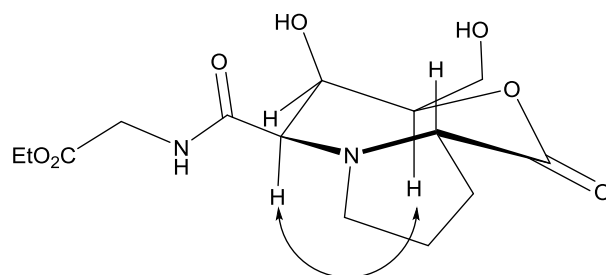
syn-184



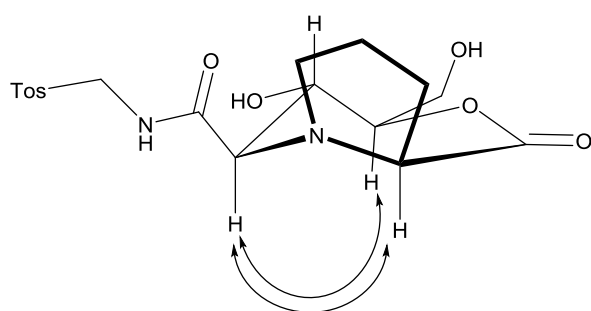
anti-182



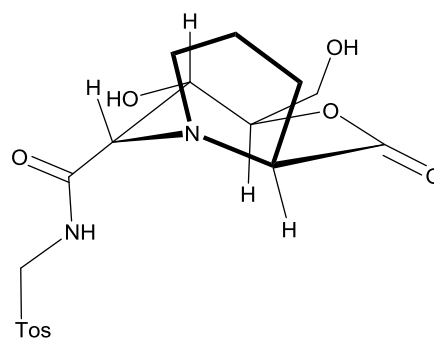
syn-183



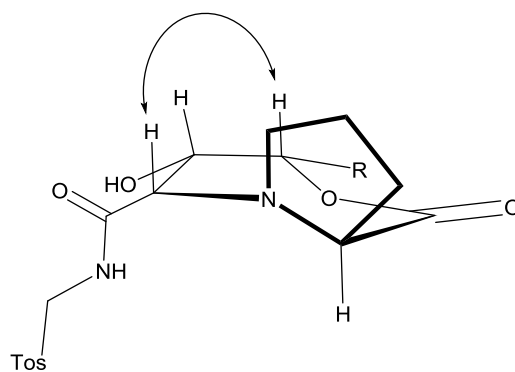
anti-184



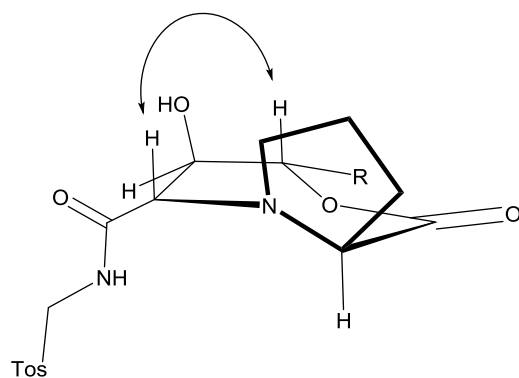
syn-184



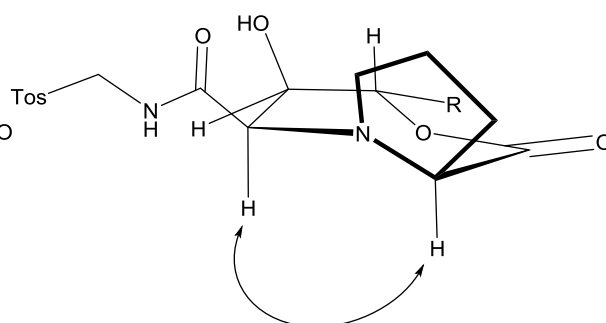
syn-185



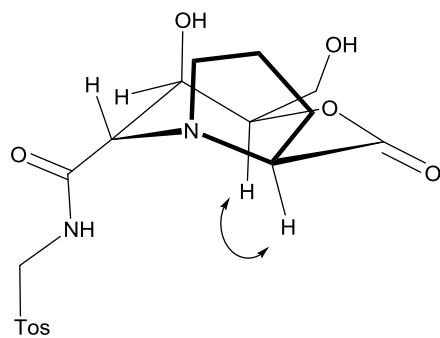
anti-186



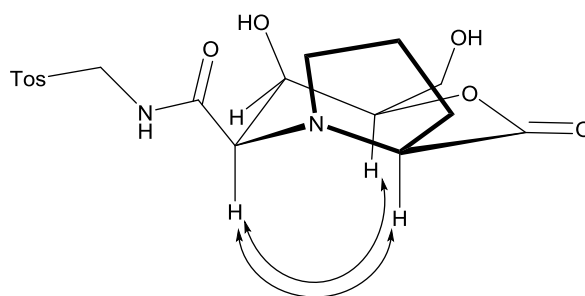
syn-186



anti-187



syn-187



6 Literatur

1. L. L. Kiessling and R. A. Splain, *Annu Rev Biochem*, 2010, **79**, 619-653.
2. V. L. Y. Yip and S. G. Withers, *Org Biomol Chem*, 2004, **2**, 2707-2713.
3. L. Liu, Y. F. Liu, H. D. Shin, R. Chen, J. H. Li, G. C. Du and J. Chen, *Appl Microbiol Biot*, 2013, **97**, 6149-6158.
4. G. Macfarlane and G. Gibson, in *Gastrointestinal Microbiology*, eds. R. Mackie and B. White, Springer US, 1997, pp. 269-318.
5. R. G. Spiro, *Glycobiology*, 2002, **12**, 43R-56R.
6. S. Macfarlane and G. T. Macfarlane, *P Nutr Soc*, 2003, **62**, 67-72.
7. S. Shibata, T. Takeda and Y. Natori, *J Biol Chem*, 1988, **263**, 12483-12485.
8. P. A. Haynes, *Glycobiology*, 1998, **8**, 1-5.
9. J. Montreuil, in *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, eds. R. S. Tipson and H. Derek, Academic Press, 1980, pp. 157-223.
10. G. Arsequell and G. Valencia, *Tetrahedron-Asymmetr*, 1999, **10**, 3045-3094.
11. I. Brockhausen, K. L. Matta, J. Orr and H. Schachter, *Biochemistry-Us*, 1985, **24**, 1866-1874.
12. H. Kessler, K. Michael and M. Kottenhahn, *Liebigs Ann Chem*, 1994, 811-816.
13. D. H. Live, R. A. Kumar, X. Beebe and S. J. Danishefsky, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996, **93**, 12759-12761.
14. B. Imperiali and S. E. O'Connor, *Curr Opin Chem Biol*, 1999, **3**, 643-649.
15. H. Lis and N. Sharon, *Eur J Biochem*, 1993, **218**, 1-27.
16. G. Yim, M. N. Thaker, K. Koteva and G. Wright, *J Antibiot*, 2014, **67**, 31-41.
17. L. Cipolla, L. Gabrielli, D. Bini, L. Russo and N. Shaikh, *Nat Prod Rep*, 2010, **27**, 1618-1629.
18. L. Cipolla, A. C. Araujo, D. Bini, L. Gabrielli, L. Russo and N. Shaikh, *Expert Opin Drug Dis*, 2010, **5**, 721-737.
19. X. Chen and A. Varki, *Acs Chem Biol*, 2010, **5**, 163-176.
20. V. Padler-Karavani, X. Z. Song, H. Yu, N. Hurtado-Ziola, S. S. Huang, S. Muthana, H. A. Chokhawala, J. S. Cheng, A. Verhagen, M. A. Langereis, R. Kleene, M. Schachner, R. J. de Groot, Y. Lasanajak, H. Matsuda, R. Schwab, X. Chen, D. F. Smith, R. D. Cummings and A. Varki, *J Biol Chem*, 2012, **287**, 22593-22608.
21. L. Warren, *Comparative Biochemistry and Physiology*, 1963, **10**, 153-171.
22. T. Angata and A. Varki, *Chem Rev*, 2002, **102**, 439-469.
23. R. Medzhitov and C. A. Janeway, *Science*, 2002, **296**, 298-300.
24. M. M. Fuster and J. D. Esko, *Nat Rev Cancer*, 2005, **5**, 526-542.
25. E. Severi, D. W. Hood and G. H. Thomas, *Microbiology*, 2007, **153**, 2817-2822.
26. P. Kosma, *Curr Org Chem*, 2008, **12**, 1021-1039.
27. R. N. Monrad and R. Madsen, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 8825-8850.
28. M. I. Garcia-Garcia, S. Hernandez-Garcia, A. B. Martinez, R. Zapata-Perez and F. Garcia-Carmona, *Febs J*, 2013, **280**, 108-108.
29. S. J. Danishefsky and W. H. Pearson, *Abstr Pap Am Chem S*, 1984, **187**, 13-Orgn.
30. T. K. Pradhan, C. C. Lin and K. K. T. Mong, *Synlett*, 2013, **24**, 219-222.
31. F. Nicotra, in *Glycoscience Synthesis of Substrate Analogs and Mimetics*, eds. H. Driguez and J. Thiem, Springer Berlin Heidelberg, 1998, pp. 55-83.
32. in *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, eds. E. L. Daniel and T. Cho, Elsevier, 1995, pp. 1-27.
33. D. H. R. Barton and M. Ramesh, *J Am Chem Soc*, 1990, **112**, 891-892.
34. L. Kalvoda, J. Farkaš and F. Šorm, *Tetrahedron Lett*, 1970, **11**, 2297-2300.
35. R. Shapiro and R. W. Chambers, *J Am Chem Soc*, 1961, **83**, 3920-3921.
36. J. Ni, A. L. Tien and M. J. Fournier, *Cell*, 1997, **89**, 565-573.
37. M. A. Tius, J. Gomez-Galeno, X. Q. Gu and J. H. Zaidi, *J Am Chem Soc*, 1991, **113**, 5775-5783.
38. S. Danishefsky, B. J. Uang and G. Quallich, *J Am Chem Soc*, 1985, **107**, 1285-1293.

39. M. T. Crimmins, J. M. Ellis, K. A. Emmitte, P. A. Haile, P. J. McDougall, J. D. Parrish and J. L. Zuccarello, *Chem-Eur J*, 2009, **15**, 9223-9234.
40. M. T. Crimmins, J. L. Zuccarello, P. J. McDougall and J. M. Ellis, *Chem-Eur J*, 2009, **15**, 9235-9244.
41. B. Vauzeilles, D. Urban, G. Doisneau and J.-M. Beau, in *Glycoscience*, eds. B. Fraser-Reid, K. Tatsuta and J. Thiem, Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp. 2021-2077.
42. M. Weinberger, F. Berndt, R. Mahrwald, N. P. Ernsting and H.-A. Wagenknecht, *The Journal of Organic Chemistry*, 2013, **78**, 2589-2599.
43. J.-F. Espinosa, F. J. Cañada, J. L. Asensio, M. Martín-Pastor, H. Dietrich, M. Martín-Lomas, R. R. Schmidt and J. Jiménez-Barbero, *J Am Chem Soc*, 1996, **118**, 10862-10871.
44. K. Lalitha, K. Muthusamy, Y. S. Prasad, P. K. Vemula and S. Nagarajan, *Carbohydr Res*, 2015, **402**, 158-171.
45. J. Hofsteenge, D. R. Muller, T. Debeer, A. Löffler, W. J. Richter and J. F. G. Vliegthart, *Biochemistry-Us*, 1994, **33**, 13524-13530.
46. J. Krieg, S. Hartmann, A. Vicentini, W. Glasner, D. Hess and J. Hofsteenge, *Mol Biol Cell*, 1998, **9**, 301-309.
47. G. Arsequell and G. Valencia, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 3045-3094.
48. C. Schäffer, N. Müller, R. Christian, M. Graninger, T. Wugeditsch, A. Scheber and P. Messner, *Glycobiology*, 1999, **9**, 407-414.
49. A. Dondoni and A. Marra, *Chem Rev*, 2000, **100**, 4395-+.
50. C. R. Bertozzi, P. D. Hoeprich and M. D. Bednarski, *The Journal of Organic Chemistry*, 1992, **57**, 6092-6094.
51. B. Ernst and J. L. Magnani, *Nat Rev Drug Discov*, 2009, **8**, 661-677.
52. A. K. Samland, M. Rale, G. A. Sprenger and W. D. Fessner, *Chembiochem*, 2011, **12**, 1454-1474.
53. M. J. Kim, W. J. Hennen, H. M. Sweers and C. H. Wong, *J Am Chem Soc*, 1988, **110**, 6481-6486.
54. M. J. Kim and G. M. Whitesides, *J Am Chem Soc*, 1988, **110**, 2959-2964.
55. J. Steinreiber, K. Fesko, C. Reisinger, M. Schurmann, F. van Assema, M. Wolberg, D. Mink and H. Griengl, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 918-926.
56. S. M. Dean, W. A. Greenberg and C. H. Wong, *Adv Synth Catal*, 2007, **349**, 1308-1320.
57. A. K. Samland and G. A. Sprenger, *Appl Microbiol Biot*, 2006, **71**, 253-264.
58. M. Schürmann and G. A. Sprenger, *J Biol Chem*, 2001, **276**, 11055-11061.
59. H. Yu and X. Chen, *Org Lett*, 2006, **8**, 2393-2396.
60. S. S. Huang, H. Yu and X. Chen, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2007, **46**, 2249-2253.
61. M. Wolberg, B. H. N. Dassen, M. Schurmann, S. Jennewein, M. G. Wubbolts, H. E. Schoemaker and D. Mink, *Adv Synth Catal*, 2008, **350**, 1751-1759.
62. X. Garrabou, J. A. Castillo, C. Guerard-Helaine, T. Parella, J. Joglar, M. Lemaire and P. Clapes, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2009, **48**, 5521-5525.
63. P. Clapes, W. D. Fessner, G. A. Sprenger and A. K. Samland, *Curr Opin Chem Biol*, 2010, **14**, 154-167.
64. Z. Györgydeák and I. F. Pelyvás, *Monosaccharide sugars : chemical synthesis by chain elongation, degradation, and epimerization*, Academic Press, San Diego, 1998.
65. K.-G. Liu, S. Yan, Y.-L. Wu and Z.-J. Yao, *The Journal of Organic Chemistry*, 2002, **67**, 6758-6763.
66. J. W. Cornforth, M. E. Firth and A. Gottschalk, *Biochem J*, 1958, **68**, 57-&.
67. L. Warren, *Comparative Biochemistry and Physiology*, 1963, **10**, 153-&.
68. J. Brug and G. B. Paerels, *Nature*, 1958, **182**, 1159-1160.
69. P. Xu, J. H. Qiu, Y. N. Zhang, J. Chen, P. G. Wang, B. Yan, J. Song, R. M. Xi, Z. X. Deng and C. Q. Ma, *Adv Synth Catal*, 2007, **349**, 1614-1618.

70. N. A. Petasis, in *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005, pp. 199-223.
71. Y. B. Kim, E. H. Choi, G. Keum, S. B. Kang, D. H. Lee, H. Y. Koh and Y. S. Kim, *Org Lett*, 2001, **3**, 4149-4152.
72. P. Vogel and I. Robina, in *Comprehensive Glycoscience*, ed. H. Kamerling, Elsevier, Oxford, 2007, pp. 489-582.
73. in *Carbohydrates – Tools for Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013, pp. I-XVII.
74. T. Saloranta and R. Leino, *Synlett*, 2015, **26**, 421-425.
75. M. A. Kabayama, D. Patterson and L. Piche, *Can J Chem*, 1958, **36**, 557-562.
76. M. A. Kabayama and D. Patterson, *Can J Chem*, 1958, **36**, 563-573.
77. V. Bilik, W. Voelter and E. Bayer, *Angewandte Chemie-International Edition*, 1971, **10**, 909-&.
78. S. Hanessian, *Preparative carbohydrate chemistry*, Marcel Dekker, New York, 1997.
79. A. Stephen J, in *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, ed. H. Derek, Academic Press, 1991, pp. 19-35.
80. V. Popsavin, S. Grabež, M. Popsavin, I. Krstić, V. Kojić, G. Bogdanović and V. Divjaković, *Tetrahedron Lett*, 2004, **45**, 9409-9413.
81. F. Nicotra, *Glycoscience Synthesis of Substrate Analogs and Mimetics*, 1997, **187**, 55-83.
82. H. Kiliani, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1886, **19**, 767-772.
83. J. C. Sowden and H. O. L. Fischer, *J Am Chem Soc*, 1947, **69**, 1963-1965.
84. J. C. Sowden and H. O. L. Fischer, *J Am Chem Soc*, 1947, **69**, 1048-1050.
85. I. Lundt and R. Madsen, *Synthesis-Stuttgart*, 1995, 787-794.
86. M. Dromowicz and P. Koll, *Carbohydr Res*, 1998, **308**, 169-171.
87. S. Guillarme, K. Ple, A. Banchet, A. Liard and A. Haudrechy, *Chem Rev*, 2006, **106**, 2355-2403.
88. E. Kim, D. M. Gordon, W. Schmid and G. M. Whitesides, *J Org Chem*, 1993, **58**, 5500-5507.
89. L. Keinicke and R. Madsen, *Org Biomol Chem*, 2005, **3**, 4124-4128.
90. A. Palmelund and R. Madsen, *J Org Chem*, 2005, **70**, 8248-8251.
91. R. H. Prenner and W. Schmid, *Monatsh Chem*, 1996, **127**, 1045-1050.
92. M. Warwel and W. D. Fessner, *Synlett*, 2000, 865-867.
93. F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti and L. Toma, *Tetrahedron Lett*, 1984, **25**, 5937-5938.
94. F. Nicotra, F. Ronchetti, G. Russo and L. Toma, *Tetrahedron Lett*, 1984, **25**, 5697-5700.
95. T. Henk, A. Giannis and K. Sandhoff, *Liebigs Ann Chem*, 1992, 167-168.
96. C. J. Railton and D. L. J. Clive, *Carbohydr Res*, 1996, **281**, 69-77.
97. M. Jorgensen, E. H. Iversen and R. Madsen, *J Org Chem*, 2001, **66**, 4625-4629.
98. V. Le Mignot, C. Lievre, C. Frechou and G. Demailly, *Tetrahedron Lett*, 1998, **39**, 983-984.
99. R. D. Dawe and B. Fraserreid, *J Org Chem*, 1984, **49**, 522-528.
100. D. Horton and D. Koh, *Carbohydr Res*, 1993, **250**, 231-247.
101. F. Dolhem, C. Lievre and G. Demailly, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 155-164.
102. T. Saloranta, C. Müller, D. Vogt and R. Leino, *Chemistry – A European Journal*, 2008, **14**, 10539-10542.
103. K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds and P. G. Bulger, *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, **45**, 7134-7186.
104. P. T. Anastas and J. C. Warner, *Green chemistry: theory and practice*, Oxford university press, 2000.
105. A. Ranoux, L. Lemiegre, M. Benoit, J. P. Guegan and T. Benvegnu, *Eur J Org Chem*, 2010, 1314-1323.
106. A. Ranoux, L. Lemiegre and T. Benvegnu, *Sci China Chem*, 2010, **53**, 1957-1962.
107. F. Rodrigues, Y. Canac and A. Lubineau, *Chem Commun*, 2000, 2049-2050.
108. Y. Hersant, R. Abou-Jneid, Y. Canac, A. Lubineau, M. Philippe, D. Semeria, X. Radisson and M. C. Scherrmann, *Carbohydr Res*, 2004, **339**, 741-745.
109. I. Riemann, W.-D. Fessner, M. A. Papadopoulos and M. Knorst, *Aust J Chem*, 2002, **55**, 147-154.

110. S. S. Bisht, J. Pandey, A. Sharma and R. P. Tripathi, *Carbohydr Res*, 2008, **343**, 1399-1406.
111. Y. Queneau, C. Pinel and M.-C. Scherrmann, *Comptes Rendus Chimie*, 2011, **14**, 688-699.
112. J. F. Wang, Q. Li, Z. M. Ge and R. T. Li, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 1315-1320.
113. A. Cavezza, C. Boulle, A. Gueguiniat, P. Pichaud, S. Trouille, L. Ricard and M. Dalko-Csiba, *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, **19**, 845-849.
114. N. A. Petasis and I. A. Zavialov, *J Am Chem Soc*, 1998, **120**, 11798-11799.
115. T. Ritthiwigrom, A. C. Willis and S. G. Pyne, *J Org Chem*, 2010, **75**, 815-824.
116. Z. Y. Hong, L. Liu, C. C. Hsu and C. H. Wong, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2006, **45**, 7417-7421.
117. N. A. Petasis and I. A. Zavialov, University of Southern California, University Park, CA, USA, 2001.
118. A. V. Gulevich, A. G. Zhdanko, R. V. A. Orru and V. G. Nenajdenko, *Chem Rev*, 2010, **110**, 5235-5331.
119. S. Marcaccini and T. Torroba, *Nat Protoc*, 2007, **2**, 632-639.
120. D. G. Zhu, L. Xia, L. Pan, S. Li, R. J. Chen, Y. R. Mou and X. C. Chen, *J Org Chem*, 2012, **77**, 1386-1395.
121. M. Dawidowski, S. Sobczak, M. Wilczek, A. Kulesza and J. Turlo, *Mol Divers*, 2014, **18**, 61-77.
122. K. Rohr and R. Mahrwald, *Adv Synth Catal*, 2008, **350**, 2877-2880.
123. B. List, *Chem Rev*, 2007, **107**, 5413-5415.
124. M. Markert and R. Mahrwald, *Chem-Eur J*, 2008, **14**, 40-48.
125. M. Markert, M. Mulzer, B. Schetter and R. Mahrwald, *J Am Chem Soc*, 2007, **129**, 7258-+.
126. J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kaynak and A. Cordova, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2005, **44**, 1343-1345.
127. A. Cordova, I. Ibrahim, J. Casas, H. Sunden, M. Engqvist and E. Reyes, *Chem-Eur J*, 2005, **11**, 4772-4784.
128. A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche and D. W. C. MacMillan, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2004, **43**, 2152-2154.
129. S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann and B. List, *Chem Rev*, 2007, **107**, 5471-5569.
130. M. Markert, U. Scheffler and R. Mahrwald, *J Am Chem Soc*, 2009, **131**, 16642-+.
131. B. Voigt, U. Scheffler and R. Mahrwald, *Chem Commun*, 2012, **48**, 5304-5306.
132. A. M. Silva, E. C. da Silva and C. O. da Silva, *Carbohydr Res*, 2006, **341**, 1029-1040.
133. B. Capon, *Chem Rev*, 1969, **69**, 407-&.
134. W. T. Smith Jr and T. L. Hearn, *Bioorganic Chemistry*, 1972, **2**, 39-43.
135. P. R. Rony, *J Am Chem Soc*, 1968, **90**, 2824-&.
136. C. G. Swain and J. F. Brown, *J Am Chem Soc*, 1952, **74**, 2538-2543.
137. J. N. Brönsted and E. A. Guggenheim, *J Am Chem Soc*, 1927, **49**, 2554-2584.
138. M. Eigen, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1964, **3**, 1-19.
139. M. Kuzuya, A. Noguchi and T. Okuda, *B Chem Soc Jpn*, 1984, **57**, 3461-3465.
140. B. L. Kam and N. J. Oppenheimer, *Carbohydr Res*, 1979, **69**, 308-310.
141. S. J. Angyal, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1969, **8**, 157-166.
142. B. Das, G. Mahender, V. Sunil Kumar and N. Chowdhury, *Tetrahedron Lett*, 2004, **45**, 6709-6711.
143. B. Voigt, A. Matviitsuk and R. Mahrwald, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 4302-4310.
144. B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller and H. J. Martin, *J Am Chem Soc*, 2002, **124**, 827-833.
145. W. Notz, F. Tanaka and C. F. Barbas, *Accounts Chem Res*, 2004, **37**, 580-591.
146. U. Scheffler and R. Mahrwald, *J Org Chem*, 2012, **77**, 2310-2330.
147. K. Rohr and R. Mahrwald, *Org Lett*, 2012, **14**, 2180-2183.
148. B. List, R. A. Lerner and C. F. Barbas, *J Am Chem Soc*, 2000, **122**, 2395-2396.
149. B. Voigt and R. Mahrwald, *Chem Commun*, 2014, **50**, 817-819.
150. M. B. Schmid, K. Zeitler and R. M. Gschwind, *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, **49**, 4997-5003.

151. M. B. Schmid, K. Zeitler and R. M. Gschwind, *The Journal of Organic Chemistry*, 2011, **76**, 3005-3015.
152. S. Bahmanyar and K. Houk, *J Am Chem Soc*, 2001, **123**, 12911-12912.
153. S. Bahmanyar and K. N. Houk, *Abstr Pap Am Chem S*, 2001, **221**, U98-U98.
154. M. B. Schmid, K. Zeitler and R. M. Gschwind, *Chemistry – A European Journal*, 2012, **18**, 3362-3370.
155. M. Rudrum and D. F. Shaw, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1965, 52-57.
156. C. Chandler, P. Galzerano, A. Michrowska and B. List, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2009, **48**, 1978-1980.
157. B. Voigt, M. Linke and R. Mahrwald, *Org Lett*, 2015, **17**, 2606-2609.
158. L. Pogliani, *J Pharm Sci*, 1992, **81**, 334-336.
159. B. Hoppe and J. Martens, *Chemie in unserer Zeit*, 1984, **18**, 73-86.
160. C. u. A. C. D. A. L. S. V.-. ACD/Labs).
161. V. Franckevičius, D. A. Longbottom, R. M. Turner and S. V. Ley, *Synthesis*, 2006, **2006**, 3215-3223.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Äq	Äquivalent(e)
Bsp.	Beispiel
bzw.	beziehungsweise
d	Duplett
<i>d</i>	Tage
δ	chemische Verschiebung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCM	Dichlormethan
de	Diastereomerenüberschuss
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.r.	Diastereomerenverhältnis
ent	enantiomer
Et	Ethyl
Gc	Glycolyl
h	Stunden
<i>i</i>	iso
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KVK	Kettenverlängerte Kohlenhydrate
m	Masse
M	Molekülmasse
Me	Methyl
min	Minuten
Neu	Neuramin
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
<i>p</i>	para
Ph	Phenyl
ppm	Parts Per Million
q	Quartett

RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	Triplett
tBu	<i>tert</i> -Butyl
z.B.	zum Beispiel

7.2 Publikationsliste

“Stereoselective amine-catalyzed carbohydrate chain elongation”

Benjamin Voigt, Ulf Scheffler and Rainer Mahrwald

Chemical Communications, 2012, **48**, 5304-5306.

“Organocatalyzed Knoevenagel-addition—simple access to carbon chain-elongated branched carbohydrates”

Benjamin Voigt; Anastassia Matviitsuk and Rainer Mahrwald

Tetrahedron, 2013, **69**, 4302-4310.

“Organocatalyzed cascade reactions of carbohydrates - a direct access to C-glycosides”

Benjamin Voigt and Rainer Mahrwald

Chemical Communications, 2014, **50**, 817-819.

“Multicomponent Cascade Reactions of Unprotected Carbohydrates and Amino Acids”

Benjamin Voigt, Michael Linke and Rainer Mahrwald

Organic Letters, 2015, **17**, 2606-2609.

“Amine-catalyzed cascade reactions of ketoses with 1,3-dicarbonyl compounds”

Celin Richter, Benjamin Voigt and Rainer Mahrwald

RSC Advances, 2015, **5**, 45571-45574.

“Amine-Catalyzed Cascade Reactions of Unprotected and Unactivated Carbohydrates: Direct Access to C-Glycosides”

Swjatoslaw N. R. Witte, Benjamin Voigt and Rainer Mahrwald

Synthesis, 2015, **47**, 2249-2255.

7.3 Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die Dissertation selbständig und nur unter Verwendung der von mir gemäß § 7 Abs. 3 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, veröffentlicht im Amtlichen Mitteilungsblatt der Humboldt-Universität zu Berlin Nr. 17/2012 am 27.06.2012 angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Ort, Datum

Benjamin Voigt

7.4 Erklärung über Kenntnis der Prüfungsordnung

Ich habe mich nicht anderwärts um einen Doktorgrad im Promotionsfach Chemie beworben und besitze keinen Doktorgrad im Promotionsfach Chemie.

Die Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, veröffentlicht im Amtlichen Mitteilungsblatt der Humboldt-Universität zu Berlin Nr. 17/2012 am 27.06.2012 habe ich zur Kenntnis genommen.

Ort, Datum

Benjamin Voigt

